T

966

81846

Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
INVESTIGACIÓN BIOFARMACÉUTICA

"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NOMOGRAMA PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS CON INFECCIONES NOSOCOMIALES GRAVES"

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

TANIA CORREA LÓPEZ

MATRÍCULA 207181493

COMITÉ TUTORIAL
Tutor: Dra. Silvia Romano Moreno
Asesor: Dra. Adriana Miriam Domínguez y Ramírez
Asesor: M. en C. Alma Rosa Cortés Arroyo

DICIEMBRE, 2009

"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NOMOGRAMA PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS CON INFECCIONES NOSOCOMIALES GRAVES"

Vo. Bo. COMITÉ TUTORIAL:

Dra. Silvia Romano Moreno

Dra. Adriana Miriam Domínguez y Ramírez

M. en C. Alma Rosa Cortés Arroyo

Tania Correa López
Matrícula: 207181493

"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NOMOGRAMA PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS CON INFECCIONES NOSOCOMIALES GRAVES"

JURADO DEL EXAMEN DE GRADO

Dra. Inés Fuentes Noriega
Presidente

M. en C. Rosa del Carmen Milán Segovia
Vocal

Dra. Adriana Miriam Domínguez y Ramírez
Secretario

RESUMEN

El incremento de la resistencia bacteriana que se presenta en infecciones nosocomiales neonatales, ha obligado al empleo de nuevos antibióticos efectivos en su tratamiento, como es el caso de *cefepime* (CFP). La dosificación de CFP en neonatos se ha establecido en 30 mg/kg, sin embargo, dicha dosis de este antibiótico genera concentraciones plasmáticas superiores a las necesarias para la obtención de una respuesta terapéutica óptima en estos pacientes. El objetivo del presente trabajo fue individualizar la dosis de CFP en neonatos mediante la aplicación de un nomograma elaborado en función de un modelo farmacocinético poblacional de CFP desarrollado específicamente para neonatos con infecciones nosocomiales graves y del parámetro farmacodinámico predictivo de la eficacia de CFP (t > CMI).

Se desarrollaron 2 nomogramas mediante la técnica de *líneas paralelas*. El nomograma A diseñado para la dosificación de CFP en neonatos con edad gestacional (EG) de 25 a 35.6 semanas y el B para pacientes con EG de 36 a 42 semanas. Con estos nomogramas se estableció la dosificación de CFP en 32 neonatos a los que se administró el antibiótico por infusión intermitente durante 30 minutos con un intervalo de dosificación (ID) de 12 h. Se realizó la determinación cromatográfica de las concentraciones plasmáticas de CFP en los neonatos correspondientes a cada una de las tres muestras sanguíneas obtenidas durante la administración de la tercera dosis del antibiótico. Se consideró adecuado el régimen de dosificación que genera concentraciones de CFP entre 5 y 17 µg/mL al 60% del ID (7.2 h postdosis) lo cual se determinó mediante la interpretación farmacocinética de las concentraciones plasmáticas de CFP.

La dosis media de CFP administrada a los pacientes fue de 7.7 mg/kg lo que supone una reducción del 75% en las dosis habituales de CFP aplicadas en neonatología, una terapia con menor probabilidad de generar intoxicación y un ahorro considerable en los costos del tratamiento con este antibiótico. El 87% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron concentraciones plasmáticas de CFP entre 5 y 17 µg/mL a las 7.2 h postdosis lo cual demostró la eficacia de esta estrategia en el establecimiento de regímenes óptimos de dosificación del antibiótico en neonatos con peso corporal ≤ a 2.3 kg. La terapia con CFP fue eficaz en todos los pacientes adecuadamente dosificados con los nomogramas y que recibieron el tratamiento completo con esta cefalosporina.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES A:

El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el otorgamiento de la beca que me permitió realizar mis estudios de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas (No. de registro 217862).

El Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y al Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de la ciudad de San Luis Potosí, por el apoyo para realizar la parte experimental del presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES A:

La vida, por todas y cada una de las experiencias que he tenido, ya que ellas han formado lo que soy en el presente.

A mis papás, por su apoyo y amor incondicional. A mis hermanos por su apoyo, buenos momentos, risas, enojos y reconciliaciones.

Mis tíos Haydeé y Julio, por recibirme en su hogar y hacer de mi residencia en el D.F. una estancia muy agradable, por su confianza.

Toda mi familia Correa Bucio, por su apoyo y el cálido recibimiento que me han brindado siempre.

Mi maestra, tutora y amiga Silvia Romano, por su tiempo y consejos, por escucharme y apoyarme en toda ocasión, por su motivación para hacerme crecer y creerme lo que soy capaz de ser.

Mis maestras Adriana Dominguez y Alma Rosa Cortés, por ser mis asesoras y guiarme en mi estancia en la UAM-X, por su tiempo, recomendaciones y apoyo.

Los médicos y enfermeras del Servicio de Neonatología del Hospital Central de San Luis Potosí, en especial a las doctoras Victoria Lima e Ingrid Kühn por su apoyo, tiempo y disponibilidad.

El profesor Mario Moscosa Santillán por su ayuda y asesoría para la construcción de los nomogramas que se presentan en el presente trabajo.

La maestra Carmelita Romero y Xiomara Hermosillo por su ayuda y consejos para desarrollar la metodologia analitica del estudio.

Las maestras Rosa Milán e Inés Fuentes por aceptar participar como Jurado de este trabajo, por su tiempo y observaciones.

Las maestras del Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP: Ana Luisa Salas, Claudia Romano, Carmelita Romero, Lulú del Valle y Norma Cárdenas, por darme mi espacio y la confianza de ser parte de ellas.

Todos los profesores del Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia de la UAM-X, en especial a la maestra Marcela Hurtado, por contribuir con mi formación en la maestría.

David, por nuestro hermoso presente, por todo el apoyo en especial cuando estábamos lejos, por escucharme a la hora que fuera, por tu mirada, palabras y abrazos. Por compartir la decisión de formar un equipo mucho más sólido, maduro y estable con una visión en común hacia el futuro.

Mis amigos de la UAM-X en especial a Lety Ortega y Paty Carrillo por ser tan cálidas, por su confianza y apoyo en todos aspectos, por los excelentes momentos tanto dentro como fuera la maestría.

Mis amigas desde la secundaria y mis amigos de la UASLP por su total apoyo en las buenas y en las malas, por nuestros excelentes y divertidos recuerdos.

Muchas gracias a todos, sin alguno de ustedes la satisfacción y orgullo que siento por concluir este etapa de mi vida, no sería la misma.

ÍNDICE

ABREVIATURAS i

ÍNDICE DE TABLAS ii

ÍNDICE DE FIGURAS iii

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES 4

CAPÍTULO 3. MARCO TEÓRICO 9

3.1. INFECCIONES NOSOCOMIALES EN EL NEONATO 10
3.1.1. BACTEREMIA 12
3.1.2. NEUMONÍA 13
3.1.3. ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES EN NEONATOS 14

3.2. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES EN NEONATOLOGÍA 15

3.3. CONCEPTOS FUNDAMENTALES DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ANTIBIÓTICOS 19
3.3.1. FARMACOCINÉTICA DE ANTIBIÓTICOS 20
3.3.1.1. GENERALIDADES 20
3.3.1.2. FARMACOCINÉTICA DE ANTIBIÓTICOS EN POBLACIÓN NEONATAL 24
3.3.2. FARMACODINAMIA DE LOS ANTIBIÓTICOS 24

3.4. OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA EN NEONATOS 31
3.4.1. ESTABLECIMIENTO DEL RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN INICIAL 33
3.4.2. AJUSTE DE LA DOSIFICACIÓN MEDIANTE MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS 36

3.5. MONOGRAFÍA DE CEFEPIME 38
3.5.1. INTRODUCCIÓN 38
3.5.2. ESTRUCTURA QUÍMICA 38
3.5.3. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS 39
3.5.4. MECANISMO DE ACCIÓN 39
3.5.5 ESPECTRO ANTIBACTERIANO 41
3.5.6. RESISTENCIA BACTERIANA 42
3.5.7. USO CLÍNICO 43
3.5.8. FARMACOCINÉTICA 43
3.5.8.1. ABSORCIÓN 44
3.5.8.2. DISTRIBUCIÓN 44
3.5.8.3. METABOLISMO Y EXCRECIÓN 45
3.5.8.4. FARMACOCINÉTICA DE CEFEPIME EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y NEONATAL 47
3.5.9. REACCIONES ADVERSAS 48
3.5 10. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES 49

3.5.11. INTERACCIONES 49

CAPÍTULO 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA **50**

CAPÍTULO 5. HIPÓTESIS **53**

CAPÍTULO 6. OBJETIVOS **55**

6.1. OBJETIVO GENERAL 56
6.2. OBJETIVOS PARTICULARES 56

CAPÍTULO 7. MATERIALES Y MÉTODOS **57**

7.1. DESARROLLO DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL DEL PACIENTE 59
7.1.1. CONSTRUCCIÓN DE NOMOGRAMA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA SUPERFICIE CORPORAL 63
7.1.2. CONSTRUCCIÓN DE NOMOGRAMA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA DOSIS DE CEFEPIME 66

7.2. ESTABLECIMIENTO DEL RANGO DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE CEFEPIME ÓPTIMO AL 60% DEL INTERVALO DE DOSIFICACIÓN CON FINES DE VALIDACIÓN DE NOMOGRAMAS 71

7.3. IMPLEMENTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME 73
7.3.1. IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO 73
7.3.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO 74
7.3.2.1. SELECTIVIDAD 74
7.3.2.2. LINEALIDAD 75
7.3.2.3. RECUPERACIÓN ABSOLUTA 75
7.3.2.4. PRECISIÓN 76
7.3.2.4.1. REPETIBILIDAD 76
7.3.2.4.2. REPRODUCIBILIDAD 77
7.3.2.5. EXACTITUD 77
7.3.2.6. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN 77
7.3.2.7. LÍMITE DE DETECCIÓN 78

7.4. APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS 78

7.5. DETERMINACIÓN ANALÍTICA E INTERPRETACIÓN FARMACOCINÉTICA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME EN NEONATOS INGRESADOS AL ESTUDIO 80

7.6. VALIDACIÓN DE LA APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS 82
7.6.1. COMPARACIÓN DE PROPORCIONES DE PACIENTES ADECUADA E INADECUADAMENTE DOSIFICADOS CON LOS NOMOGRAMAS 82
7.6.2. COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME CON RESPECTO A LA

ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS ESTÁNDAR DE 30 MG/KG ESTABLECIDA EN NEOFAX® 83

7.7. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CEFEPIME EN NEONATOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES 83

7.8. MANEJO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO 84

CAPÍTULO 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 86

8.1. ELABORACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS 87

8.2. IMPLEMENTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME 90
8.2.1. SELECTIVIDAD 90
8.2.2. LINEALIDAD 91
8.2.3. RECUPERACIÓN ABSOLUTA 92
8.2.4. PRECISIÓN 92
8.2.5. EXACTITUD 93
8.2.6. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN 94
8.2.7. LÍMITE DE DETECCIÓN 94

8.3. APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS 95

8.4. DETERMINACIÓN ANALÍTICA E INTERPRETACIÓN FARMACOCINÉTICA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME EN LOS NEONATOS INGRESADOS AL ESTUDIO 97

8.5. VALIDACIÓN DE LA APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS 98
8.5.1. COMPARACIÓN DE PROPORCIONES DE PACIENTES ADECUADA E INADECUADAMENTE DOSIFICADOS CON LOS NOMOGRAMAS 98
8.5.2. COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME CON RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS ESTÁNDAR DE 30 MG/KG ESTABLECIDA EN NEOFAX® 104

8.6. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES DE CFP EN NEONATOS 106

CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES 115

CAPÍTULO 10. BIBLIOGRAFÍA 117

CAPÍTULO 11. ANEXOS 130

ABREVIATURAS

ABC: ÁREA BAJO LA CURVA

ABC_0^∞: ÁREA BAJO LA CURVA DE CERO A INFINITO

CFP: CEFEPIME

Cl: ACLARAMIENTO TOTAL

CLAR: CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

Cl_{Cr}: ACLARAMIENTO DE CREATININA

Cl_r: ACLARAMIENTO RENAL

Cmax: CONCENTRACIÓN MÁXIMA

Cmin: CONCENTRACIÓN MÍNIMA

CMB: CONCENTRACIÓN MÍNIMA BACTERICIDA

CMI: CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA

Cr_s: CONCENTRACIÓN DE CREATININA SÉRICA

DE: DESVIACIÓN ESTÁNDAR

EG: EDAD GESTACIONAL

EEUU: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

F: BIODISPONIBILIDAD

FDA: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y FÁRMACOS)

GEPI: GASTROENTERITIS POR INFECCIÓN

HCIMP: HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

ID: INTERVALO DE DOSIFICACIÓN

IM: ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR

IN: INFECCIONES NOSOCOMIALES

IV: ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

IVU: INFECCIÓN VÍAS URINARIAS

LC: LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

LD: LÍMITE DE DETECCIÓN

NEOFAX®: MANUAL DE FÁRMACOS USADOS EN EL CUIDADO NEONATAL

PBP: PENICILIN BINDING PROTEINS (PROTEÍNAS FIJADORAS DE PENICILINA)

PKS: PHARMACOKINETIC SYSTEM

RN: RECIÉN NACIDO

RVII: RED DE VIGILANCIA DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

SC: SUPERFICIE CORPORAL

SLP: SAN LUIS POTOSÍ

SNC: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

SRIS: SÍNDROME DE LA RESPUESTA INMUNE SISTÉMICA

$t_{½}$: SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN

Tmax: TIEMPO MÁXIMO

TMR: TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA

UCIN: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

UASLP: UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

Vd: VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

Vd_{ss}: VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN EN EL ESTADO ESTACIONARIO

ÍNDICE DE TABLAS

3.1. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIONES NOSOCOMIALES EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES 11

3.2. DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA PORCENTUAL DE INFECCIONES NOSOCOMIALES EN NEONATOS SEGÚN EL SITIO DE INFECCIÓN 12

3.3. MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIONES NOSOCOMIALES EN DISTINTAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES 14

3.4. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO APLICADOS DE MANERA GENERAL EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES Y LOS UTILIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO" 17

3.5. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE APLICACIÓN GENERAL EN ANTIBIÓTICOS 22

3.6. MODIFICACIONES DE LOS PROCESOS FARMACOCINÉTICOS EN EL NEONATO EN RELACIÓN CON EL ADULTO 26

3.7. PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS DE APLICACIÓN EN TERAPIA CON ANTIBIÓTICOS 28

3.8. DISEÑO FARMACOCINÉTICO DE REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN 33

3.9. ESPECTRO ANTIBACTERIANO DE CEFEPIME 41

3.10. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CEFEPIME TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE MÚLTIPLES DOSIS POR VÍA INTRAVENOSA 43

3.11. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE CEFEPIME DESPUÉS DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA O INTRAMUSCULAR EN VOLUNTARIOS SANOS 46

3.12. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CEFEPIME REPORTADOS EN DIVERSOS ESTUDIOS EN POBLACIONES PEDIÁTRICA Y NEONATAL 48

7.1. MODELO DE CONSTRUCCIÓN DE DETERMINANTES 60

7.2. HOJA DE CÁLCULO EMPELADA PARA CREAR EL NOMOGRAMA DE LA SUPERFICIE CORPORAL 65

7.3. HOJA DE CÁLCULO PARA EL DESARROLLO DEL SEGUNDO NOMOGRAMA CORRESPONDIENTE A LA DETERMINACIÓN DE LA DOSIS DE CEFEPIME 69

8.1 DATOS DE LAS CURVA DE CALIBRACIÓN DE CEFEPIME 91

8.2 RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE RECUPERACIÓN DE CEFEPIME EN PLASMA 92

8.3 RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE REPETIBILIDAD DE LA DETERMINACIÓN CROMATOGRÁFICA DE CEFEPIME EN PLASMA 93

8.4 RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE REPRODUCIBILIDAD DE LA DETERMINACIÓN CROMATOGRÁFICA DE CEFEPIME EN PLASMA 93

8.5 RESULTADOS DE ENSAYOS DE EXACTITUD DEL MÉTODO CROMATOGRÁFICO PARA LA DETERMINACIÓN DE CEFEPIME EN PLASMA 94

8.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS CON INFECCIONES NOSOCOMIALES INGRESADOS AL ESTUDIO 95

8.7. CARACTERÍSTICAS, DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS INDIVIDUALES DE CEFEPIME EN LOS NEONATOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO 96

8.8. DOSIS DE CEFEPIME PROMEDIO ADMINISTRADA A LOS PACIENTES INGRESADOS AL ESTUDIO 97

8.9. VALORES MEDIOS DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME A CADA TIEMPO DE MUESTREO Y AL 60% DEL INTERVALO DE DOSIFICACIÓN 98

8.10. DOSIS DE CEFEPIME INICIAL Y REAJUSTADA EN LOS PACIENTES DOSIFICADOS INADECUADAMENTE AL APLICAR LOS NOMOGRAMAS 100

8.11. SEGUIMIENTO DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS NEONATOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO 103

8.12. RESULTADOS REPORTADOS POR MEJÍA (2008) EN LA VALIDACIÓN DE LA DOSIS DE CEFEPIME DE 30 MG/KG APLICADA A POBLACIÓN NEONATAL DEL HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO" 105

8.13. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CEFEPIME EN NEONATOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO 106

8.14. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CEFEPIME REPORTADOS POR DIVERSOS AUTORES 107

ÍNDICE DE FIGURAS

3.1. INTERACCIÓN PACIENTE-MICROORGANISMO-ANTIBIÓTICO 16

3.2. INTERRELACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINAMIA EN LA DOSIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS 20

3.3. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS 21

3.4. PERFIL FARMACOCINÉTICO DE ANTIBIÓTICOS Y PARÁMETROS PARA CUANTIFICAR LA ACTIVIDAD DE UN FÁRMACO ANTIBACTERIANO 27

3.5. FARMACODINAMIA DE ANTIBIÓTICOS CON ACCIÓN (A) CONCENTRACIÓN-DEPENDIENTE Y (B) TIEMPO-DEPENDIENTE 30

3.6. NOMOGRAMA DE MAEDA 36

3.7. ESTRUCTURA QUÍMICA DE CEFEPIME 39

7.1. EJES DE UN NOMOGRAMA DE LÍNEAS PARALELAS DEFINIDOS POR LOS MÓDULOS FUNCIONALES Y LAS DETERMINANTES 61

7.2. NOMOGRAMA PARA EL CÁLCULO DE LA SUPERFICIE CORPORAL 66

7.3. NOMOGRAMA A COMPLETO PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS CON INFECCIONES NOSOCOMIALES GRAVES CON EDAD GESTACIONAL DE 25 A 35.6 SEMANAS 70

7.4. SECUENCIA DEL MICROMÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CEFEPIME EN PLASMA POR CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS 73

8.1. NOMOGRAMA A 88

8.2. NOMOGRAMA B 89

8.3. (A) CROMATOGRAMA DE MEZCLA DE PLASMAS DE VOLUNTARIOS, (B) CROMATOGRAMA DE CEFEPIME EN PLASMA 90

8.4. CURVA DE CALIBRACIÓN PROMEDIO DE CEFEPIME EN PLASMA 91

8.5. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LAS CONCENTRACIONES MÍNIMAS DE CEFEPIME EN LOS NEONATOS EN FUNCIÓN DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA DEL PACIENTE 109

8.6. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA CONCENTRACIÓN MÁXIMA DE CEFEPIME EN LOS NEONATOS EN FUNCIÓN DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO EN CADA PACIENTE 110

8.7. SUPERFICIE DE RESPUESTA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME A LAS 7.2 H POSTDOSIS TRAS LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE10 MG DEL ANTIBIÓTICO, EN FUNCIÓN DE LA VARIACIÓN EN EL VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN Y ACLARAMIENTO DE CEFEPIME DEL PACIENTE 111

8.8. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL ACLARAMIENTO DE CEFEPIME EN FUNCIÓN DE LA SUPERFICIE CORPORAL DEL PACIENTE 112

8.9. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL ACLARAMIENTO DE CEFEPIME EN FUNCIÓN DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA DEL PACIENTE 112

8.10. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL VOLUMNE DE DISTRIBUCIÓN DE CEFEPIME EN FUNCIÓN DE LA SUPERFICIE CORPORAL DEL PACIENTE 113

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales (IN) son un problema relevante de salud pública de gran trascendencia económica y social, además constituyen un desafío para las instituciones de salud y para el personal médico responsable de su atención en las unidades donde se presentan. Las IN son responsables de una considerable morbilidad y mortalidad, dan lugar a una prolongación del tiempo de hospitalización y aumentan los costos directos e indirectos de la atención médica de los pacientes.

En los centros hospitalarios que realizan atención de tercer nivel, existen grupos particularmente vulnerables a padecer una IN, como son los neonatos de término y especialmente los de pretérmino, ya que ameritan cuidados intensivos lo que implica un alto nivel de invasión: colocación de catéteres centrales, intubación endotraqueal, sonda vesical, orogástrica, alimentación parenteral, ayuno prolongado, uso de antibióticos y toma frecuente de muestras sanguíneas, entre otros. Una característica importante de esta población lo constituye la inmadurez del sistema inmune.

La aparición de cepas bacterianas multirresistentes a los antibióticos de uso rutinario en las secciones de cuidados intensivos de neonatología, ha obligado al empleo de nuevos antibióticos que han demostrado una gran efectividad en el tratamiento de infecciones causadas por dichas cepas. Entre estos nuevos antibióticos de amplio espectro se encuentra cefepime (CFP), cefalosporina de la cuarta generación que tiene un mayor espectro de acción que las de tercera generación y presenta mayor estabilidad a la hidrólisis mediada por betalactamasas.

La dosis de CFP estándar establecida para el manejo de sepsis neonatal en recién nacidos (RN´s) de menos de 14 días de vida y sin neuroinfección es de 30 mg/kg cada 12 horas y en casos de meningitis, la dosis adecuada es de 50 mg/kg cada 12 horas. Sin embargo, mediante el programa de determinación de niveles plasmáticos de CFP implementado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" (HCIMP) de la ciudad de San Luis Potosí (SLP), se demostró recientemente que dicha dosis genera concentraciones plasmáticas de CFP superiores a las necesarias para la obtención de una respuesta terapéutica óptima.

Por lo anterior, se estableció como propósito principal del presente trabajo optimizar la terapia antimicrobiana con CFP en neonatos de la UCIN del HCIMP, mediante la individualización de la dosificación de este antibiótico a través del desarrollo y aplicación de un nomograma elaborado a partir del modelo farmacocinético poblacional de este fármaco descrito por Lima-Rogel y cols. (2008), con el cual la dosis a aplicar sea determinada a partir de características propias de cada paciente.

La aplicación de la dosis adecuada a cada neonato permitirá asegurar la obtención de niveles plasmáticos de CFP idóneos para alcanzar el efecto terapéutico deseado, minimizar el riesgo de sobredosificación y de aparición de efectos secundarios. Asimismo es posible reducir la emergencia de cepas bacterianas resistentes a este antibiótico como consecuencia de la exposición prolongada a concentraciones plasmáticas infraterapéuticas del fármaco en el RN y, de forma adicional, sería factible disminuir los costos del tratamiento farmacológico.

ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

Las IN tienen gran importancia clínica y epidemiológica en las UCIN´s debido a que condicionan altas tasas de morbilidad y mortalidad en el neonato, aumentan los días de hospitalización y los costos en la atención médica (Rodríguez y cols., 2003).

El HCIMP de la ciudad de SLP cuenta con una Red de Vigilancia para Infecciones Intrahospitalarias (RVII) la cual ha reportado una incidencia de infecciones nosocomiales graves en la UCIN en 1 de cada 2 neonatos. En la mitad de los RN´s se ha identificado el agente etiológico del proceso infeccioso mediante hemocultivo. En el periodo comprendido de Enero a Diciembre de 2008 se presentaron 71 de 96 casos de IN con hemocultivo positivo, siendo *Staphylococcus* coagulasa negativo y *Klebsiella pneumoniae* los agentes infecciosos aislados con mayor frecuencia (33.8% y 25.4% de los casos, respectivamente). En los últimos años, la resistencia de estos agentes patógenos a los antibióticos de uso común ha ido en aumento. En el año 2008, más del 40% de las cepas aisladas fueron resistentes a aminoglucósidos, macrólidos (eritromicina) y cefalosporinas de tercera generación, presentando sensibilidad a otros antibióticos como CFP, meropemen y ciprofloxacina.

El incremento de la resistencia bacteriana desarrollada en los últimos años en las UCIN´s y la necesidad de implementar nuevas estrategias terapéuticas que resuelvan favorablemente los procesos infecciosos en neonatos, han obligado al empleo de nuevos antibióticos de amplio espectro para los cuales no existe suficiente experiencia en periodo neonatal. Tal es el caso de CFP, cefalosporina de cuarta generación con un mayor espectro de acción que las de tercera generación y con mayor estabilidad a la hidrólisis mediada por betalactamasas, el cual se ha aplicado en UCIN´s de hospitales de tercer nivel de diversos países, incluyendo México, como "medicamento compasivo", obteniéndose resultados satisfactorios en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes a los antibióticos de uso rutinario en neonatos (Coria-Lorenzo y cols., 2004; Domínguez y cols., 2005; Du y cols., 2006).

CFP se ha utilizado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con infecciones adquiridas en la comunidad y sobre todo en hospitales. Este antibiótico presenta tres ventajas principales: 1) rápida penetración a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, 2) alta potencia bactericida frente a agentes gramnegativos y grampositivos y 3) excelente tolerabilidad en su administración por vía intravenosa (IV) e intramuscular (IM). Asimismo es un fármaco muy activo frente a enterobacterias que presentan resistencia frente a otras cefalosporinas (Wynd y Paladino, 1996).

La farmacocinética de CFP se ha estudiado ampliamente en población adulta demostrando que este antibiótico presenta un comportamiento cinético lineal (en dosis de 250 a 2000 mg), un limitado metabolismo y es eliminado primordialmente por excreción urinaria (85%) (Barbhaiya y cols., 1990a; 1990c; 1992a). En sujetos sanos presenta una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de 2.2 h, un volumen de distribución (Vd) de 0.21 L/kg y un aclaramiento total (Cl) de 0.09 L/h/kg. Su unión a proteínas es de 16-19% y no se acumula en personas con función renal normal (Barbhaiya y cols., 1992a). Asimismo se han desarrollado estudios para caracterizar el comportamiento farmacocinético de CFP en poblaciones adultas especiales como son los pacientes con quemaduras, pacientes críticos ingresados en UCI y pacientes con distintos grados de daño renal (Barbhaiya, 1990b; Allaouchiche y cols., 1997; Bonapace y cols., 1999; Roos y cols., 2006).

Se ha demostrado la eficacia y seguridad del uso de CFP en población pediátrica, además se han desarrollado estudios para evaluar la farmacocinética de esta cefalosporina en niños con edades de 2 meses a 16 años, al aplicar dosis de 50 mg/kg cada 12 horas. Se reporta que los parámetros farmacocinéticos de CFP para esta población son diferentes a los que se presentan en adultos, observándose un incremento en el Vd (0.37 L/kg) y en el Cl (0.14 L/h/kg), así como una disminución en el $t_{1/2}$ (1.7 h) (Reed y cols., 1997; Blumer y cols., 2001). Esto implica que los criterios de dosificación en pediatría deben ser establecidos con base en las características farmacocinéticas de este fármaco correspondientes a esta población.

No obstante que se ha caracterizado el comportamiento farmacocinético de CFP en adultos y en niños, sería inadecuado extrapolar los criterios de dosificación de estas poblaciones a neonatos dado que las características fisiológicas, anatómicas y bioquímicas particulares del periodo neonatal afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos alterando su comportamiento farmacocinético en el RN (Koren, 1997). Los neonatos menores de 7 días tienen una función renal inmadura lo que condiciona una eliminación prolongada de los fármacos. El desarrollo tubular y glomerular es incompleto y la velocidad de filtración es baja por lo que en la terapéutica del RN prematuro es importante conocer los cambios dinámicos y evolutivos que presentan con el fin de asegurar una acción terapéutica adecuada y una toxicidad mínima (Warner, 1986).

Los resultados reportados por Capparelli y cols. (2005), en un estudio realizado sobre farmacocinética de CFP en neonatos, sugieren que en pacientes con sepsis tardía, una dosis de 30 mg/kg de CFP cada 12 horas podría ser suficiente para obtener una respuesta terapéutica adecuada. Sin embargo, no reportan la validación de la dosis propuesta.

Por otro lado, Lima-Rogel y cols. (2008), realizaron un estudio en el cual se estableció el modelo farmacocinético poblacional de CFP en neonatos con infecciones nosocomiales graves y propusieron que el régimen de dosificación óptimo de este antibiótico para el tratamiento de bacteremias causadas por microorganismos gramnegativos es de 22 mg/kg cada 12 horas; en el caso de procesos infecciosos causados por *Pseudomonas sp.* la dosis necesaria para intervalos de 12 horas es de 50 mg/kg.

El "Manual de fármacos usados en el cuidado neonatal" (*Neofax®)* (Young y Mangum, 2008) establece que la dosis de CFP recomendada para el manejo de sepsis neonatal en RN´s de menos de 14 días de vida y sin neuroinfección es de 30 mg/kg cada 12 horas; en casos de meningitis, la dosis adecuada es de 50 mg/kg cada 12 horas.

Sin embargo, de acuerdo al trabajo realizado recientemente por Mejía (2008) dentro del programa de determinación de los niveles plasmáticos de CFP implementado en la UCIN del HCIMP de SLP, el cual tuvo como finalidad determinar la validez de la dosis de 30 mg/kg en el tratamiento de sepsis neonatal tardía, se concluyó que dicha dosis aún genera concentraciones plasmáticas de CFP superiores a las necesarias para la obtención de una respuesta terapéutica óptima.

Por lo anteriormente expuesto se recomendó optimizar la terapia antimicrobiana con CFP en neonatos de UCIN mediante la individualización de la dosificación de este antibiótico a través de la aplicación de un nomograma elaborado a partir del modelo farmacocinético poblacional de este fármaco desarrollado por Lima-Rogel y cols. (2008), con el cual la dosis a aplicar sea determinada a partir de características propias de cada paciente como son peso, talla, concentración de creatinina sérica (Cr_s) y edad gestacional (EG).

MARCO TEÓRICO

3. MARCO TEÓRICO

3.1. INFECCIONES NOSOCOMIALES EN EL NEONATO

Las IN, definidas como aquellas que se desarrollan en los pacientes después de las primeras 48 horas de estancia hospitalaria, son un problema de salud pública con crecientes repercusiones sociales y económicas que contribuyen de manera importante en la morbilidad y la mortalidad de la población. Asimismo dan lugar a un alto dispendio de recursos económicos para el Sector Salud y a una extensión en los días de hospitalización (Salvatierra, 2003).

Los pacientes hospitalizados más vulnerables a padecer una IN son los RN´s de término y especialmente los de pretérmino que presentan patologías graves que pueden justificar el empleo de procedimientos invasivos. El aumento en la supervivencia actual de los neonatos prematuros, prolonga la duración de las hospitalizaciones con lo cual se incrementa el riesgo de adquirir una infección intrahospitararia.

Los RN´s con mayor riesgo de adquirir una infección de origen nosocomial son los prematuros de muy bajo peso (≤1500 g), los afectados por enfermedades respiratorias, los tratados con antibióticos de amplio espectro y con bloqueadores de los receptores H_2 de la histamina, los que reciben alimentación parenteral y los sometidos a cateterización intravascular prolongada (Stewart, 2005). Una característica importante de esta población lo constituye la inmadurez del sistema inmune. En la Tabla 3.1 se indican los principales factores que incrementan el riesgo de IN en neonatos.

Tabla 3.1.

Factores de riesgo de IN en UCIN

Factores de riesgo	Comentario
Peso al nacer	El riesgo está relacionado con la inmadurez inmunitaria a menor peso
Edad gestacional < 36 semanas	El riesgo está relacionado con la inmadurez inmunitaria a menor edad gestacional
Tiempo de estancia en UCIN	Hospitalizaciones prolongadas incrementan el riesgo de colonización de microorganismos potencialmente patógenos
Ventilación mecánica	Acceso de microorganismos potencialmente patógenos
Procedimientos invasivos	Alteración de la piel y mucosas; permiten que microorganismos patógenos puedan alcanzar la circulación sistémica
Antibióticos de amplio espectro	Modifican la flora bacteriana lo que predispone a infecciones por hongos y bacterias resistentes
Nutrición parenteral	Vía de acceso para agentes infecciosos; mayor susceptibilidad del producto ya que no ingiere factores inmunológicos presentes en la leche materna
Colocación de catéteres centrales, intubación endotraqueal, sonda vesical, orogástrica.	Alteración de barreras fisiológicas, acceso para agentes infecciosos, eliminación de reflejo tusígeno, disminución de motilidad ciliar, promoción de superficies para colonización

En el caso de las UCIN´s, la bacteremia y la sepsis son las infecciones más frecuentes y se les atribuye del 30 al 50% de las IN; estas infecciones son seguidas por neumonía, infecciones de vías urinarias, gastrointestinales, ojos, oídos, nariz, garganta, piel, partes blandas e infecciones en heridas por cirugía (Gaynes y cols., 1996). La Tabla 3.2 muestra las infecciones nosocomiales más frecuentes reportadas en diversos estudios realizados en Estados Unidos de América (EEUU), España y en tres hospitales de México.

Tabla 3.2.

Distribución de la frecuencia porcentual de IN en neonatos según el sitio de infección

	EEUU (%) Alistar 1994	España (%) Urrea y cols. 2003	México* (%) Cuaquero 1994	México** (%) Coria-Lorenzo y cols. 2000	México*** (%) RVII 2008
Bacteremia/sepsis	52.5	52	56	44	47
Neumonía	13	19	26	21	25
IVU	9	17	7	9	3.1
GEPI	0	5	2	1	0
Conjuntivitis	0	0	1	3	11.5
Infección piel y tejidos blandos	9	7	8	0	3.1
Otras	16.5	0	0	22	11.4

IVU: infección de vías urinarias
GEPI: gastroenteritis por infección
RVII: Red de Vigilancia de Infecciones Intrahospitalarias
* Instituto Nacional de Pediatría
** Hospital Infantil Federico Gómez
*** Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

3.1.1. BACTEREMIA

La bacteremia se refiere a la presencia de bacterias viables en sangre, las cuales pueden entrar al torrente sanguíneo al puncionar venas y arterias, durante cirugía, al colocar catéteres u otros cuerpos extraños o a partir de una infección de un órgano o tejido del organismo. Una vez que el microorganismo penetra el espacio vascular, de acuerdo a su virulencia, inóculo y persistencia, activa una serie de mecanismos celulares y humorales que propician una reacción inflamatoria sistémica, la cual se traduce clínicamente por la aparición de signos y síntomas de sepsis. La reacción de los mecanismos de defensa ante la presencia de un agente microbiano es lo que determina la expresión clínica y la gravedad del proceso infeccioso (Sáez-Llorens y McGraken, 1993).

La sepsis neonatal es un síndrome caracterizado por signos sistémicos de infección acompañados de bacteremia cuya incidencia varía de 4 a 15 casos por 1000 RN´s vivos (Segura y Arredondo, 2000); aproximadamente un tercio de ellos desarrolla

meningitis (Ray y cols., 2006). Los signos y síntomas de sepsis neonatal incluyen letargo, irritabilidad, succión deficiente, llanto débil, hipotonía, distensión abdominal, diarrea, vómito, ictericia, dificultad respiratoria, apnea, cianosis e inadecuado control térmico (Polin y St. Geme, 1992; Klein, 2001).

La sepsis se clasifica en temprana y tardía. La sepsis temprana se define como aquélla que ocurre en las primeras 72 horas de la vida postnatal con un rango de mortalidad del 15-50% (Schuchat y cols., 2000). Se presenta principalmente en RN´s con bajo peso o prematuros como enfermedad sistémica que está asociada con factores obstétricos incluyendo ruptura prematura de membranas, trabajo de parto pretérmino, corioamnioitis, fiebre materna periparto. La bacteremia responsable de la sepsis temprana es adquirida en el canal del parto durante el nacimiento.

La sepsis tardía puede ocurrir a partir del 5º día de vida y es más común después de la primera semana de vida. Las bacterias responsables incluyen aquellas adquiridas del tracto genital materno y organismos adquiridos después del nacimiento por el contacto humano, equipo o material contaminado. Se estima que la incidencia de sepsis neonatal de inicio tardío es de 1-8 por 1000 RN´s vivos, que se incrementa de 1-2 por 100 RN´s vivos en neonatos de bajo peso, un tercio de los cuales tiene infección en sistema nervioso central (SNC). La mortalidad general en estos niños es de 19%, el 45% de los mismos fallecen en los primeros 3 días cuando el hemocultivo es positivo (Stoll y cols., 2002).

3.1.2. NEUMONÍA

La neumonía es una de las enfermedades más frecuentes durante el periodo neonatal, la cual es capaz de causar complicaciones y secuelas graves, e incluso la muerte (Dennehy, 1987; Rhone y cols., 2003). El uso cada vez más frecuente de procedimientos invasivos de la vía respiratoria en el RN que requiere de cuidados intensivos ha incrementado el riesgo de infección pulmonar en estos pacientes (Alexander y cols., 1999) presentándose una incidencia de 1% en RN´s a término y mayor al 10% en RN´s prematuros. La mortalidad reportada alcanza valores del 20% en neumonía perinatal y del 50% en neumonía postnatal (Rada, 1997).

El diagnóstico de neumonía sigue siendo un problema a esta edad, debido a las características propias del RN, ya que a menudo las manifestaciones clínicas son inespecíficas y ambiguas (cambios en el estado alimentario, inquietud o irritabilidad y mal color), además los procedimientos sistémicos de diagnóstico no logran determinar el agente causal en la mayoría de los casos. Los hallazgos más específicos que probablemente no se detecten al inicio de la enfermedad son taquipnea, disnea, cianosis, hipotermia, tos y ronquido.

3.1.3. ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES EN NEONATOS

La etiología y susceptibilidad antimicrobiana en la UCIN cambia con el tiempo, sin embargo los gérmenes reportados con mayor frecuencia como causantes primordiales de sepsis neonatal son enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella sp.*), estreptococos grupo B, estafilococos coagulasa negativos, *Candida* (Díaz y cols., 2004). La Tabla 3.3 indica los principales microorganismos reportados como generadores de IN en diferentes UCIN´s; se incluyen los patógenos aislados en la UCIN del HCIMP en el año 2008.

Tabla 3.3.

Microorganismos causantes de IN en distintas UCIN

	EEUU (%) Alistar 1994	España (%) Urrea y cols. 2003	México* (%) Cuaquero 1994	México** (%) Coria-Lorenzo y cols. 2000	México*** (%) RVII 2008
Estafilococos coag neg	37 (31.6)	88 (29.7)	28 (38.8)	63 (17)	25 (34.2)
Especies de *Enterococcus*	12 (10.3)	8 (2.7)	1 (1.4)	0	1 (1.4)
S. aureus	5 (4.3)	15 (6.1)	3 (4.2)	24 (7)	8 (11.0)
E. coli	10 (8.5)	6 (2.0)	7 (9.7)	41 (13)	6 (8.2)
Especies de *Pseudomonas*	8 (6.8)	18 (6.1)	17 (23.6)	34 (11)	1 (1.4)
Especies de *Klebsiella*	7 (6.0)	55 (18.5)	2 (2.8)	129 (36)	18 (24.7)
Especies de *Enterobacter*	7 (6.0)	24 (8.1)	7 (9.7)	46 (12)	1 (1.4)
S. marcescens	6 (5.1)	4 (1.3)	0	3 (1)	0
Especies de *Candida*	15 (12.8)	33 (11.1)	5 (7.0)	23 (6)	5 (6.8)
Otros	11 (9.4)	45 (15)	2 (2.7)	0	8 (11)
Total	117 (100)	296 (100)	72 (100)	363 (100)	73 (100)

RVII: Red de Vigilancia de Infecciones Intrahospitalarias
* Instituto Nacional de Pediatria
** Hospital Infantil Federico Gómez
*** Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

3.2. TRATAMIENTO DE INFECCIONES NOSOCOMIALES EN NEONATOLOGÍA

El uso de antibacterianos es frecuente en los RN´s, especialmente en aquellos admitidos en las UCIN´s. La selección de los agentes antimicrobianos depende de las características particulares del paciente ingresado en la UCIN (severidad de la enfermedad, inmunosupresión, falla de múltiples órganos, retención de líquidos), la forma de la presentación de la infección (sepsis severa, shock séptico, desórdenes en la coagulación, falla respiratoria), el tipo de infección (sepsis relacionada a catéter, neumonía asociada a ventilador mecánico) y las características bacteriológicas de los patógenos causantes de las infecciones.

Por lo menos al 75% de los RN´s ingresados en las UCIN´s se les administran antibióticos durante un periodo de 40 horas como mínimo; la incidencia de uso se incrementa al 92% para RN´s pretérmino con peso menor a 1500 g (Fonseca y cols., 1994). De manera general, el uso frecuente de antibióticos es justificable por el riesgo y la alta incidencia de letalidad por infecciones bacterianas en neonatos.

La gravedad de la sepsis neonatal obliga a la administración de antibióticos antes de conocer el resultado de los estudios bacteriológicos y en ocasiones sin haber recibido aún información sobre el índice de neutrófilos. El tratamiento antibiótico debe iniciarse tras la toma de muestras para cultivos bacteriológicos, incluyendo líquido cefalorraquídeo en los RN´s con sepsis tardía, dada su frecuente asociación con meningitis. La vía de administración de antibióticos debe ser IV, respetando las dosis y diluciones especiales para los neonatos así como la duración del tiempo de perfusión de los mismos (Siegel y Mc Cracken, 1981).

La selección del tratamiento antibiótico debe seguir el proceso razonado de la prescripción que se fundamenta en los datos de eficacia, seguridad, conveniencia y costo de los medicamentos. La prescripción de un antibiótico se debe fundamentar en un proceso sistemático que examine diversos aspectos como el tipo de infección, el microorganismo identificado y la sensibilidad a los antibióticos, las características particulares del paciente y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos (Hessen y Kayne, 2004; Moellering, 2005). La Figura 3.1

esquematiza los aspectos que caracterizan la interacción paciente-microorganismo-antibiótico en la que se basa el establecimiento del tratamiento antibacteriano óptimo.

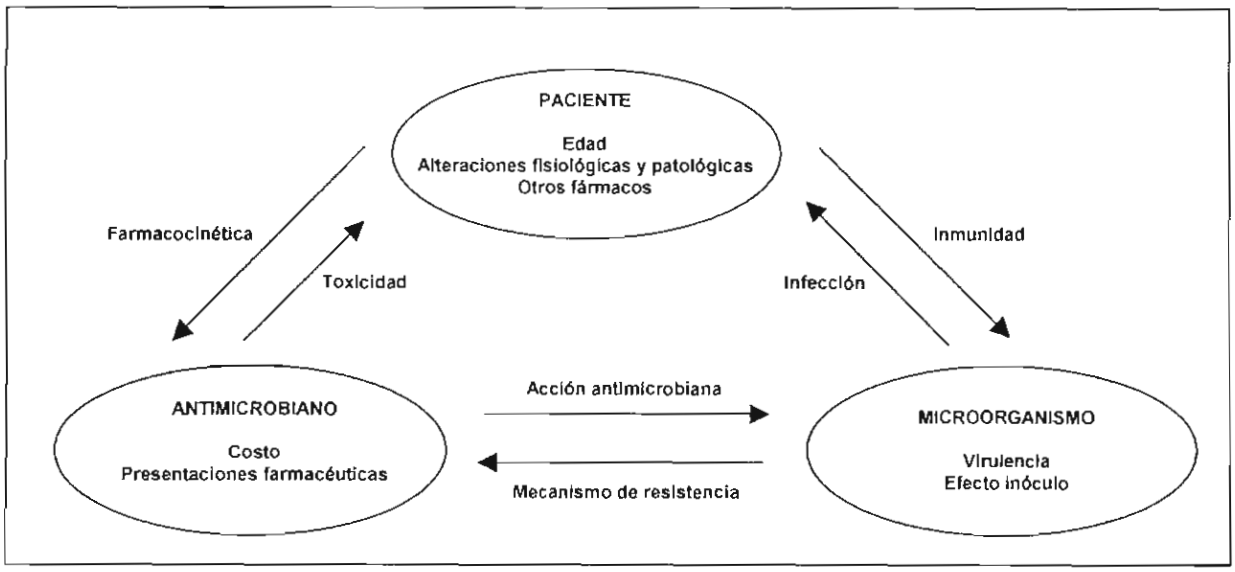


Figura 3.1. Interacción paciente-microorganismo-antibiótico

Los antibióticos tienen un espectro de actividad antimicrobiana característico y específico. La selección inicial de la terapia antimicrobiana se puede fundamentar en su espectro de actividad. En general, en las infecciones leves es preferible la elección de los antibióticos con un espectro reducido y especifico con la finalidad de evitar la generación de resistencias antimicrobianas (Little, 2005; Little y cols., 2005); en cambio en las infecciones graves que ponen en peligro la vida del paciente, en las que el microorganismo es desconocido o existe el riesgo de que sean polimicrobianas, es preferible utilizar antibióticos de amplio espectro (Chambers, 2001). Posteriormente, cuando los resultados de los cultivos han revelado la identidad del patógeno causal y su susceptibilidad a los diferentes antimicrobianos, se puede continuar con el tratamiento inicial prescrito si se considera adecuado o bien cambiarlo a otro más específico.

El uso de asociaciones de antibióticos está justificado en situaciones en las que se desea impedir el rápido desarrollo de resistencias antimicrobianas en pacientes inmunodeprimidos o con infecciones graves, en infecciones mixtas y en situaciones en

las que se ha demostrado sinergia clínica (Vallano e Izarra, 2006). El tratamiento antimicrobiano empírico se debe basar en la epidemiología local y debe incluir los mejores agentes bactericidas para los microorganismos más frecuentes. Algunos de los antibióticos de más reciente incorporación utilizados en pacientes críticos son: meropenem, cefepime, nuevas fluoroquinolonas (levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina), teicoplanina, pristinamicina y linezolid (Pérez, 2003).

Los esquemas de tratamiento con antibióticos establecidos usualmente en las UCIN´s en pacientes con IN graves se señalan en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4.

Esquemas de tratamiento antibiótico aplicados de manera general en UCIN´s y los utilizados la UCIN del HCIMP

		Tratamiento general en UCIN´s	**Tratamiento en UCIN de HCIMP**
Sepsis temprana	1er esquema	Aminopenicilina + aminoglucósido	Ampicilina + amicacina
	2do esquema	Cefalosporina 3ª generación + aminopenicilina o aminoglucósido	Cefepime + clindamicina
	3er esquema	-	Meropenem + vancomicina
Sepsis tardía	1er esquema	Cefalosporina 3ª generación + glucopéptido ± lincosamida	Cefepime + clindamicina
	2do esquema	Carbapenem + glucopéptido	Meropenem + vancomicina
	3er esquema	Cefalosporina 4ª generación + glucopéptido	Piperazilina + tazobactam
Neumonía temprana	1er esquema	Aminopenicilina + aminoglucósido	Ampicilina + amicacina
	2do esquema	Cefalosporina 3ª generación + penicilina resistente a betalactamasas	Cefepime + clindamicina
	3er esquema	-	Meropenem + vancomicina
Neumonía tardía	1er esquema	Cefalosporina 3a generación o penicilina-inhibidor betalactamasas + aminoglucósido	Cefepime + clindamicina
	2do esquema	Cefalosporina 4a generación + glucopéptido	Meropenem + vancomicina
	3er esquema	Carbapenem + glucopéptido	Piperazilina + tazobactam

Las infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes son una amenaza para la sobrevivencia de los neonatos ingresados en UCIN´s, ya que las opciones terapéuticas son limitadas para este grupo de pacientes y, en los últimos años, ha disminuido considerablemente la susceptibilidad de las bacterias aisladas en la septicemia neonatal a la mayoría de los antibióticos comúnmente usados en estas unidades (Szabó y cols., 1999; Agnihotri y cols., 2004; Lee y cols., 2004).

Por ello es de suma importancia el inicio oportuno y adecuado del tratamiento antimicrobiano contra agentes grampositivos y gramnegativos en los pacientes con IN. El riesgo elevado de morbilidad y mortalidad entre los pacientes de UCIN que no reciben una terapia inicial adecuada se debe a la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistente a vancomicina, Enterobacterias, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, productoras de betalactamasa de amplio espectro (Fanos y Dall´Agnola, 1999; Harbarth y cols., 1999; Malik y cols., 1999; Asensio y cols., 2000; Cotton y cols., 2000; Foca y cols., 2000; Peters y cols., 2000). Esto resulta problemático ya que las bacterias generan resistencia a los antibióticos disponibles y existe el riesgo potencial de ser reservorios de genes de resistencia que pueden ser transferidos a otros patógenos virulentos.

El uso generalizado de antibióticos betalactámicos de amplio espectro (como cefalosporinas de tercera generación) para el tratamiento de IN han permitido el surgimiento de betalactamasa capaces de hidrolizar eficientemente estos compuestos (de Araujo y cols., 2007). Esto ha obligado al empleo de nuevos antibióticos que han demostrado una gran efectividad en el tratamiento de infecciones graves; entre estos nuevos antibióticos de amplio espectro se encuentra CFP, cefalosporina de cuarta generación con un mayor espectro de acción que las de tercera generación y con mayor estabilidad a la hidrólisis por betalactamasas (Barradell y Brison, 1994; Goldstein, 2002).

Se ha establecido la eficacia de CFP en pacientes pediátricos (Sáez-Llorens y cols., 1995; Mustafa, 1997; Schaad y cols., 1998; Bristol-Myers Squibb, 2009)

demostrando que posee un perfil de seguridad similar a otras cefalosporinas de amplio espectro. Los estudios realizados sobre la farmacocinética de CFP en población neonatal (Capparelli y cols., 2005; Lima-Rogel y cols., 2008) han permitido establecer que el régimen de dosificación óptimo de este antibiótico en neonatos fluctúa entre 22 y 30 mg/kg cada 12 horas. No obstante que la aplicación de este antibiótico en neonatos aun no ha sido avalada por el laboratorio farmacéutico que lo produce, ni por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América (*FDA*, por sus siglas en inglés), CFP forma parte del cuadro de medicamentos en UCIN´s de diversas instituciones de salud (Goldstein, 2002; Coria-Lorenzo y cols., 2004; Ellis y cols., 2007; de Araujo y cols., 2007) y se encuentra incluido en Neofax® desde el año 2002 hasta la fecha (Young y Magnum, 2003; 2008). En la UCIN del HCIMP, CFP se utiliza desde al año 2000.

3.3. CONCEPTOS FUNDAMENTALES DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ANTIBIÓTICOS

Para la selección de un tratamiento antibacteriano óptimo es preciso considerar simultáneamente una serie de principios, relacionados tanto con las características microbiológicas como las propiedades farmacocinéticas de los agentes antibacterianos disponibles; los criterios microbiológicos informan sobre la mayor o menor sensibilidad del germen responsable del proceso infeccioso a tratar, mientras que los parámetros farmacocinéticos proporcionan información sobre la potencial capacidad de acceso y permanencia del fármaco en los espacios corporales infectados.

Se han establecido diferentes relaciones entre los parámetros microbiológicos y farmacocinéticos, a los que se les ha denominado índices de eficacia, que puede utilizarse para predecir la potencial capacidad antimicrobiana de un fármaco.

Dado que la farmacodinamia comprende el estudio de la relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos, los índices de eficacia anteriormente indicados constituyen parámetros mixtos que permiten evaluar los aspectos farmacodinámicos de los antibióticos puesto

que proporcionan información acerca de la interrelación entre la concentración de un antibiótico en un sitio particular y la actividad del mismo contra el microorganismo causante de la infección (Sánchez y cols., 1999).

La evaluación farmacocinética y farmacodinámica de un antibiótico permite predecir de forma más precisa la respuesta de un paciente determinado a un régimen de dosificación (Figura 3.2). Por ello, una vez determinado el margen objetivo deseado de concentraciones plasmáticas del fármaco según su comportamiento farmacodinámico, los parámetros farmacocinéticos permitirán la elección de una dosis y un intervalo de dosificación (ID) adecuado para obtener una concentración plasmática del fármaco dentro del margen especificado y, como consecuencia, una respuesta clínica óptima.

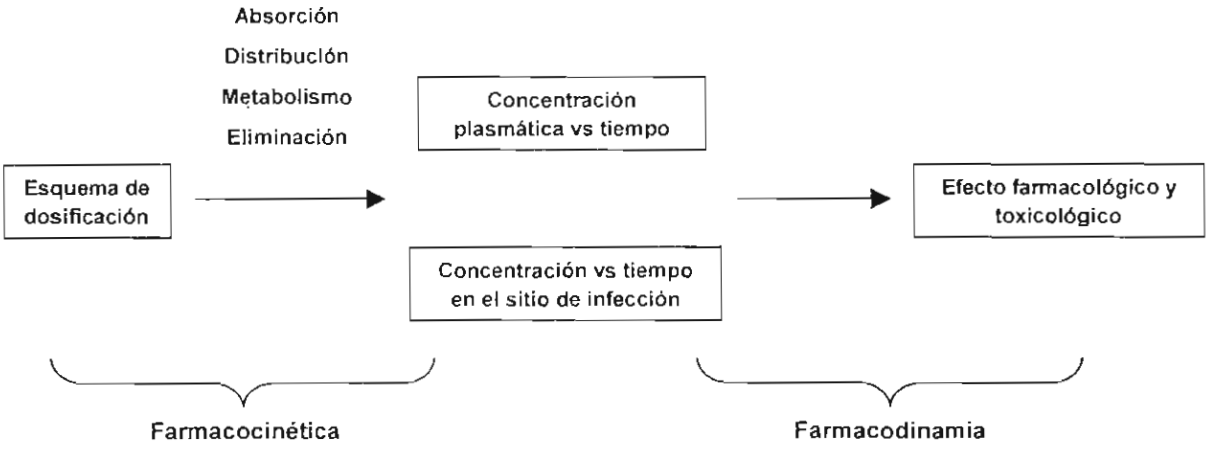


Figura 3.2. Interrelación de la farmacocinética y la farmacodinamia en la dosificación de antibióticos

3.3.1. FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

3.3.1.1. GENERALIDADES

Los estudios farmacocinéticos permiten conocer el comportamiento cinético del fármaco dentro de un organismo en los procesos de absorción, distribución,

metabolismo y eliminación. Las características de estos procesos en cada paciente determinan la curva concentración-tiempo en plasma, la que a su vez es responsable de la concentración que alcanza el fármaco en el tejido infectado.

Los principales parámetros que permiten caracterizar el comportamiento farmacocinético de antibióticos se esquematizan en la Figura 3.3 y se describen en la Tabla 3.5.

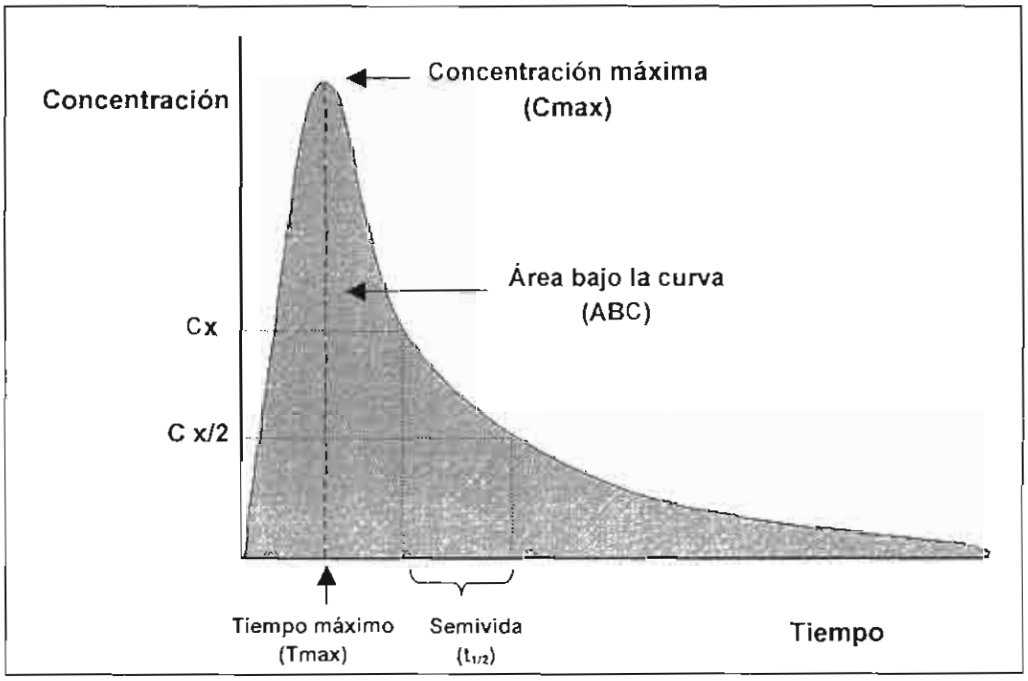


Figura 3.3. Representación gráfica de parámetros farmacocinéticos

Con respecto a los procesos involucrados en la farmacocinética de los antibióticos, la absorción gastrointestinal, subcutánea o muscular es relevante. La disminución en la perfusión en cada una de estas vías que se observa en pacientes sépticos, puede reducir significativamente la absorción de fármacos generando concentraciones plasmáticas insuficientes (Rebuck y cols., 2002).

El Vd de un antibiótico es variable entre personas por factores como disfunción de órganos excretores u obesidad, en cuyo caso puede superar largamente el volumen

extracelular para fármacos con alta unión a grasas, pero también puede tener severas variaciones en un mismo individuo, como consecuencia del aumento de la permeabilidad que acompaña a enfermedades graves, sepsis, quemaduras, cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca, etc., agravados por el aporte masivo de fluidos (Beltrán, 2004).

Tabla 3.5.

Parámetros farmacocinéticos de aplicación general en antibióticos

Parámetro	Definición	Abreviatura	Unidad de medida
Biodisponibilidad	Proporción de la dosis administrada que alcanza el compartimiento central	F	-
Semivida de absorción	Tiempo en que se absorbe un 50% de las dosis administrada	t 1/2ab	minutos, horas, días
Área bajo la curva concentración versus tiempo	Suma de áreas de trapezoides y triángulos, cuyos lados son tiempo o concentraciones, ubicados por debajo de la curva concentración vs tiempo	ABC	µg*h/mL, ng*h/mL
Concentración máxima (plasma, suero, humor corporal, tejido)	La máxima concentración obtenida en el lugar en que se midan las concentraciones del antibiótico	Cmax	µg/mL, ng/mL
Tiempo máximo	Tiempo al que se alcanza la máxima concentración en el lugar en que se miden las concentraciones del antibiótico	Tmax	minutos, horas, días
Semivida de eliminación	Tiempo en que se elimina un 50% de la concentración existente en el lugar en que se determinen las concentraciones de antibiótico	t 1/2	minutos, horas, días
Aclaramiento	Volumen de humor corporal (por ejemplo plasma) que es depurado del antibiótico por unidad de tiempo	Cl	mL/min, L/h, mL/h

Las diferencias en el grado de unión a proteínas plasmáticas pueden originar cambios en la concentración del antimicrobiano, lo cual es determinante para la

penetración a tejidos y la actividad antibiótica. En general la penetración a tejidos es relevante en infecciones que afectan órganos con baja penetración de antibiótico como son el SNC, ojo, huesos, páncreas y pulmón. Los antibacterianos con menor unión a proteínas como aminoglucósidos y quinolonas, presentan generalmente una correlación plasma/tejidos mayor que los betalactámicos que se caracterizan por una elevada unión a proteínas (Beltrán, 2004).

La eliminación de antimicrobianos como betalactámicos, vancomicina, aminoglucósidos y quinolonas puede reducirse significativamente en casos de insuficiencia renal, generando concentraciones plasmáticas más elevadas que pueden originar efectos tóxicos en el caso de antibacterianos con margen terapéutico estrecho. La dosificación de estos fármacos debe ajustarse en forma proporcional al deterioro de la función renal. Los antimicrobianos de eliminación hepática como lincosaminas y antituberculosos deben ajustarse en casos de disfunción hepática; sin embargo, el aclaramiento de fármacos en casos de insuficiencia hepática es mucho más difícil de estimar. Los antibióticos que tienen eliminación mixta, como cloxacilina o ceftriaxona, en general no requieren ajuste de dosis frente a la falla de uno de los órganos excretores, por un aumento compensatorio de la depuración por el otro órgano (Beltrán, 2004).

Es importante señalar que la farmacocinética de antibióticos en pacientes graves que cursan con cuadros sépticos muestra algunas modificaciones, ya que en ellos se desarrollan diversos cambios fisiopatológicos asociados al síndrome de respuesta inflamatoria que alteran el comportamiento cinético de los antimicrobianos (Pinder y cols., 2002).

Los pacientes con sepsis presentan cambios en el Vd y el Cl de los antibióticos; dichos cambios dan lugar a modificaciones en las concentraciones de fármaco en el sitio de acción. Es por ello, que el conocimiento de la fisiología a través del curso séptico y los subsecuentes cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos utilizados en el tratamiento de este tipo de IN es esencial para la selección del régimen de dosificación el cual permita optimizar la evolución favorable del paciente y minimizar la resistencia bacteriana (Nicolau, 1998; 2003).

3.3.1.2. FARMACOCINÉTICA DE ANTIBIÓTICOS EN POBLACIÓN NEONATAL

En el caso de la población neonatal, el comportamiento farmacocinético de los antibióticos está en función del desarrollo singular del neonato, lo cual tiene un gran impacto en la terapia farmacológica. Esta singularidad incluye el desarrollo de cambios fisiológicos de manera dramática y rápida en un periodo corto de tiempo después del nacimiento con lo que se demuestra la necesidad y la importancia de conocer los factores que pueden modificar los parámetros farmacocinéticos en el RN.

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de los antibióticos cambian constantemente durante el periodo neonatal. La inmadurez fisiológica de los procesos enzimáticos, el amplio volumen extracelular, la capacidad alterada de la unión a proteínas y las fluctuaciones en la depuración renal afectan el comportamiento farmacocinético de los antibióticos en esta etapa de la vida, lo que puede resultar en dosis subterapéuticas o tóxicas por lo que se debe considerar la EG y cronológica para la adecuada dosificación de antibióticos (Giacoia y Gurodisher, 1975; Guyton, 1989; Steele y Kearns, 1989; Prober y cols., 1990). En la Tabla 3.6 se señalan las principales modificaciones de los procesos farmacocinéticos que se han descrito en población neonatal con respecto al comportamiento reportado en adultos.

3.3.2. FARMACODINAMIA DE ANTIBIÓTICOS

Los estudios farmacodinámicos describen la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antibiótico y la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria por lo que proporcionan información acerca de la interacción entre la concentración de un antibiótico en un sitio en particular y la actividad del antibiótico contra el microorganismo causante de la infección (Drusano y Craig, 1997; Beltrán, 2004).

La curva concentración-tiempo del antibacteriano se determina en función los dos principales indicadores usados para cuantificar la actividad de un fármaco antibacteriano contra el patógeno infeccioso que son la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) del antibiótico frente a la bacteria, que es la concentración del

antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano y la Concentración Mínima Bactericida (CMB) que es la concentración a la cual se obtiene la lisis de la bacteria (Figura 3.4). Sin embargo, aunque estos indicadores son buenos predictores de la potencia de la interacción fármaco-organismo, no proporcionan información del tiempo de la actividad antimicrobiana. Por ejemplo, la CMB no proporciona información de la tasa de actividad bactericida y si esta tasa puede aumentarse mediante el incremento de las concentraciones antimicrobianas. De manera similar, la CMI no proporciona información de los efectos persistentes de los agentes antibacterianos o de los efectos inhibitorios que persisten después de la exposición a un antimicrobiano (Craig, 1998).

Tabla 3.6.

Modificaciones de los procesos farmacocinéticos en el neonato en relación con el adulto

	Variable	Neonato	Adulto	Referencia
Absorción	Acidez estomacal	prematuro: pH = 4.7 término: pH = 2.3-3.6	pH = 1.4 - 2.0	Currin 1979, Morselli 1976, Morselli y cols. 1980
	Tiempo vaciamiento gástrico	Prolongado, dependiendo de la madurez y edad gestacional	Niveles del adulto se alcanzan alrededor de los 6 meses	Koren 1997, Martínez 2003
	Motilidad gastrointestinal	Irregular e impredecible, en general disminuida	-	Currin 1979
	Absorción percutánea y conjuntiva	Incrementada	-	Koren 1997, Martínez 2003
	Ácidos biliares intraluminales	Disminuidos	-	Atienza y cols. 2003
	Riego sanguíneo muscular	Disminuido	-	Atienza y cols. 2003
Distribución	Tejido adiposo	prematuro: 3-12% término: 12%	18%	Armijo y Benítez 1994
	Músculo esquelético	25%	43%	Morselli y cols. 1980
	Agua extracelular	40%	20%	Koren 1997
	Agua corporal total	70-75%	50-55%	Koren 1997
	Unión a proteínas plasmáticas	Baja, por la disminución de proteínas plasmáticas	Niveles del adulto se alcanzan alrededor del año	Baños y Farré 2002, Martínez 2003
	Volumen de distribución fármacos hidrosolubles	Aumentado	-	Atienza y cols. 2003, Martínez 2003
	Volumen de distribución fármacos liposolubles	Disminuido	-	Armijo y Benítez 1994, Martínez 2003
	Fracción libre de fármacos	Aumentada	-	Baños y Farré 2002, Koren 1997
	Bilirrubina sérica	Aumentada	-	Martínez 2003
Metabolismo	Tejido microsomal	26 mg/g hígado	35 mg/g hígado	Pelkonen y cols. 1973
	Citocromo C reductasa NADPH	45% de actividad del adulto	-	Pelkonen y cols. 1973
	Citocromo P450	20-70% de actividad del adulto	-	Martínez 2003
	Glucuronoconjugación	Disminuido	Nivel del adulto a los 3 años	Martínez 2003
Excreción	Filtración glomerular	prematuro. 0.7-2 mL/min término: 2-4 mL/min	130 mL/min	Currin 1979, Udkow 1978
	Secreción tubular	20-30% de la función en el adulto	Nivel del adulto alrededor de los 5-7 meses	Currin 1979, Udkow 1978

En términos generales, para que un antibacteriano sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la CMI del patógeno es cuestión. El éxito clínico depende de una adecuada interacción farmacodinámica entre el antibiótico y la bacteria, lo que permite establecer ciertos parámetros farmacodinámicos o índices de eficacia que han demostrado ser predictores del éxito terapéutico. Entre éstos, los más importantes son los tres índices expresados en función del CMI, que están descritos en la Tabla 3.7 y representados gráficamente en la Figura 3.4: cociente inhibitorio (Cmax/CMI), tasa de área bajo la curva (ABC/CMI) o tiempo en el que la concentración sérica se encuentra por encima de la CMI (t > CMI) (Beltrán, 2004; McKinnon y Davis, 2004).

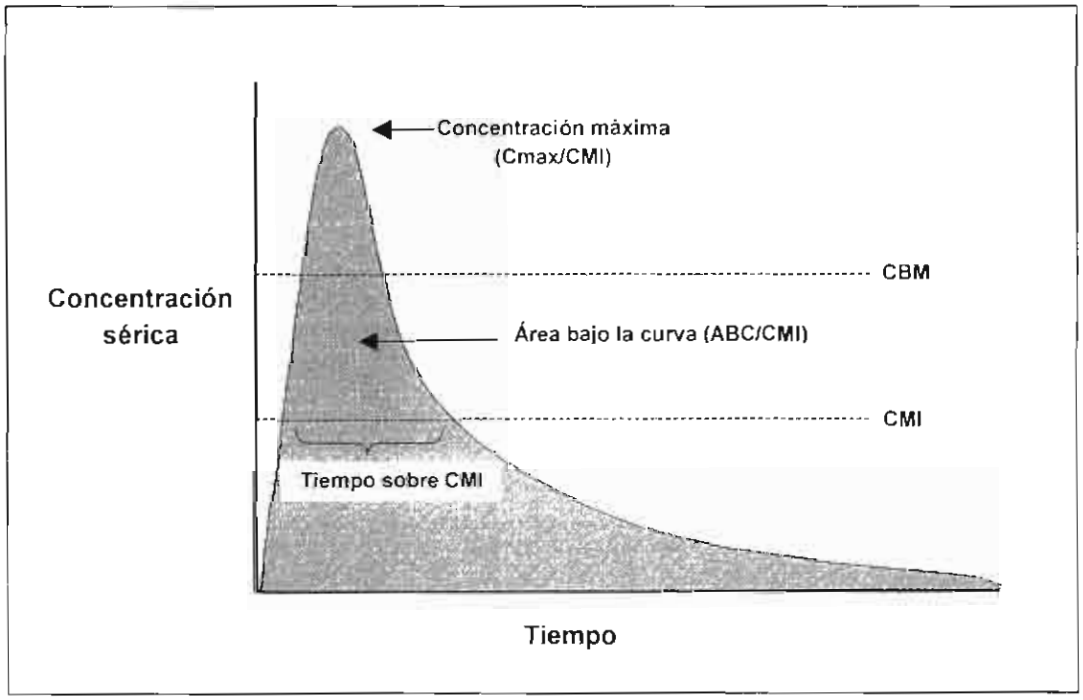


Figura 3.4. Perfil farmacocinético de antibióticos y parámetros para cuantificar la actividad de un fármaco antibacteriano

Tabla 3.7.

Parámetros farmacodinámicos de aplicación en terapia con antibióticos

Parámetro	Definición	Abreviatura	Tipo de actividad	Predictor de eficacia
Cociente inhibitorio	Resultado de dividir la concentración máxima del antibiótico por la concentración mínima inhibitoria del antibiótico frente a la bacteria	Cmax/CMI	Concentración dependiente	Fluoroquinolonas, aminoglucósidos
Área bajo la curva del antibiótico sobre la concentración mínima inhibitoria	Relación entre el área bajo la curva del ID y la concentración mínima inhibitoria del microorganismo	ABC/CMI	Concentración dependiente y tiempo dependiente con efecto persistente moderado o prolongado	Quinolonas, azitromicina, tetraciclinas, vancomicina
Tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria	Tiempo en el que la concentración supera la concentración mínima inhibitoria del antibiótico frente a la bacteria	t > CMI	Tiempo dependiente con efecto persistente mínimo	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, macrólidos

El mecanismo de acción de cada familia de antibióticos determina una cinética antibacteriana específica. Utilizando adecuadamente los parámetros farmacodinámicos los antibióticos pueden clasificarse en:

- *Antibióticos con efecto dependiente de la concentración*: Aquéllos cuya eficacia se correlaciona con concentraciones séricas o plasmáticas elevadas, es decir su acción bactericida es más rápida con Cmax más alta (Figura 3.5a). Familias representativas de este tipo de antibióticos son los aminoglucósidos y las quinolonas. La Cmax obtenida y secundariamente el ABC tienen relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones disminuyan posteriormente por debajo de la CMI. El objetivo farmacodinámico al utilizar este tipo de familias de antibióticos es lograr Cmax/CMI o bien ABC/CMI muy altas, por lo que se recomienda en general el uso de dosis altas e intervalos de dosificación largos (Soriano, 2002; Beltrán, 2004).

- *Antibióticos con efecto tiempo-dependiente*: Tienen un mecanismo de acción relativamente independiente de la concentración; concentraciones máximas mayores no actúan apreciablemente más rápido que las concentraciones más cercanas a la CMI o CMB (Figura 3.5b). Por lo tanto, el tiempo relativo en que la concentración del antibiótico se encuentra sobre la CMI o CMB es el factor más estrechamente vinculado con la evolución adecuada de los pacientes tratados con antibióticos de la familia de los betalactámicos, eritromicina, claritromicina, clindamicina y linezolida (Drusano y Craig, 1997). Algunos de ellos poseen un efecto poco persistente, por lo que es preciso administrarlos frecuentemente. En este caso, el parámetro farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia es el t > CMI, es decir, el objetivo es alcanzar concentraciones plasmáticas por encima de CMI durante tiempos prolongados. Por el contrario, otros antibióticos como azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, glucopéptidos, poseen un efecto más persistente debido a ciertas propiedades farmacodinámicas (como efecto postantibiótico) por lo que no es preciso administrarlos con demasiada frecuencia para conseguir resultados terapéuticos, siendo el cociente ABC/CMI el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia (Craig, 1998; Craig, 2001; Soriano, 2002).

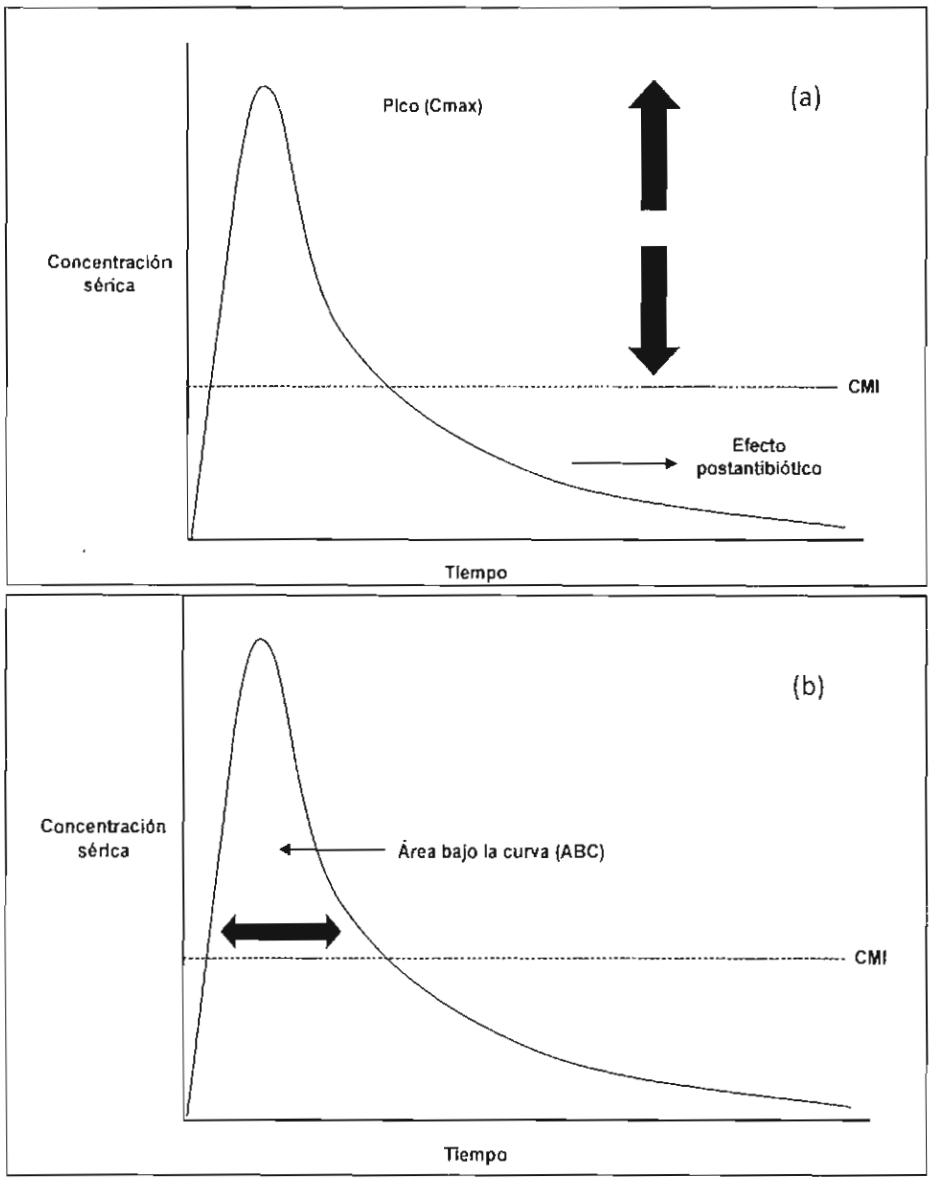


Figura 3.5. Farmacodinamia de antibióticos con acción (a) concentración-dependiente y (b) tiempo-dependiente

Se ha demostrado que los antibióticos betalactámicos como CFP, vancomicina, clindamicina y macrólidos presentan actividad bactericida máxima con valores de Cmax cuatro veces superiores al valor de CMI del antibiótico frente a la cepa infectante (Cmax > 4 CMI) y no aumenta la actividad bactericida al alcanzar concentraciones mayores, por lo que la máxima eficacia se asocia a la obtención de concentraciones del antibiótico mayores a 4 CMI durante tiempos prolongados (Shah y cols., 1976; Vogelman y Craig, 1986; Craig y Ebert, 1991; Craig, 1997; Drusano y Craig, 1997;

Craig, 1998; Tam y cols., 2002). Por lo tanto, la meta de un régimen de dosificación de estos fármacos será optimizar la duración de la exposición. El tiempo en que las concentraciones séricas exceden la CMI es el principal indicador farmacocinético/farmacodinámico que determine la eficacia *in vivo* de los antibióticos betalactámicos (Andes y Craig, 1998; Craig, 1998).

En este sentido se han realizado diversos estudios para determinar el tiempo óptimo en el cual las concentraciones de distintos antibióticos betalactámicos deben mantenerse por encima de la CMI para lograr efectos terapéuticos. Estos estudios han demostrado que se puede obtener una adecuada eficacia terapéutica con estos antibióticos cuando la concentración plasmática mayor a 4 CMI se mantiene durante un periodo que puede variar entre 20 y 70% del ID del fármaco de acuerdo al antibiótico empleado y al patógeno causante del proceso infeccioso (Walker y cols., 1994; Craig, 1995; Craig, 1996; Craig y Andes, 1996; Drusano y Craig, 1997; Heffelfinger y cols., 2000).

3.4. OPTIMIZACIÓN DE TERAPIA FARMACOLÓGICA EN NEONATOS

El éxito de un tratamiento farmacológico depende en gran medida del régimen posológico utilizado, pero la selección del mismo se complica por las variaciones o diferencias interindividuales del fármaco en su perfil, tanto farmacocinético como farmacodinámico. En consecuencia, la respuesta observada tras la administración de una dosis fija de un medicamento a una población de pacientes es, con frecuencia, difícil de prever siendo posible obtener efectos terapéuticos, ineficacia o incluso respuestas tóxicas en un porcentaje variable de pacientes.

Por lo tanto, la información farmacocinética y farmacodinámica es crucial en la determinación de los regímenes de dosificación de fármacos. Aunque existe información suficiente para respaldar la seguridad y efectividad de una terapia, usualmente esta información está evaluada y disponible para la población adulta, mientras que para otras subpoblaciones (pacientes pediátricos, geriátricos, con

insuficiencia renal o hepática, mujeres embarazadas, etc.) esta información es más limitada. Con respecto a la población pediátrica hay una escasez de información farmacocinética y farmacodinámica para la mayoría de los agentes terapéuticos en RN´s, infantes y niños (Gilman y Gal, 1992).

Esto ha alentado a la extrapolación de información de pacientes adultos a un modelo pediátrico, lo cual es un error común y se ha demostrado que es una práctica inadecuada y desastrosa en algunos casos. La consideración del niño, en especial al RN, como si fuera un adulto pequeño ha producido casos de severa iatrogenia medicamentosa, como kernicterus (por sulfas), síndrome del niño gris del recién nacido (por cloranfenicol) y sordera (por aminoglucósidos) (Malgor y Valsecia, 2000).

Las infecciones bacterianas adquiridas por el neonato en el hospital representan un reto para el equipo médico. Los pacientes frecuentemente necesitan ser tratados en forma empírica, al menos inicialmente. Sin embargo, el retraso de la apropiada terapia antimicrobiana inicial, incrementa significativamente la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes afectados. Asimismo, con frecuencia los médicos se enfrentan al tratamiento terapéutico de un cuadro fisiopatológico constantemente variable por el tipo de infecciones que cursan los neonatos dentro de la UCIN.

Siendo los antibióticos la categoría de fármacos con mayor incidencia de uso en población neonatal, la selección del régimen de dosificación inicial para un paciente concreto puede efectuarse de forma empírica de acuerdo a los datos clínicos, experiencia profesional y criterio del médico, o bien, de acuerdo a diferentes métodos o estrategias basadas en la aplicación de criterios farmacocinéticos, como se refleja en la Tabla 3.8 (Calvo y cols., 2002).

Tabla 3.8.

Diseño farmacocinético de regímenes de dosificación

Métodos	Información utilizada	Procedimiento
A priori	Valores medios de parámetros farmacocinéticos y características antropométricas de los pacientes (ej.: peso, superficie, talla).	• Cálculo de dosis / intervalo mediante ecuaciones farmacocinéticas • Nomogramas generales
Poblacionales	Relaciones entre parámetros cinéticos y características fisiopatológicas y de tratamiento en una población con fármacos concretos.	• Nomogramas específicos • Ecuaciones poblacionales
Individualizados	Parámetros farmacocinéticos estimados individualmente a partir de las concentraciones séricas de cada paciente.	• Ajuste de los datos a ecuaciones farmacocinéticas con o sin soporte informático
Bayesianos	Parámetros cinéticos poblacionales y concentraciones séricas individuales.	• Empleo de programas informáticos

3.4.1. ESTABLECIMIENTO DEL RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN INICIAL

Los métodos de dosificación *a priori* utilizan características conocidas del fármaco, del paciente y de las patologías que pueden influir en los parámetros farmacocinéticos, y son los más habituales para la individualización inicial de la dosis en pacientes neonatos y aquéllos con insuficiencia renal. En población neonatal el establecimiento del régimen posológico inicial se realiza de acuerdo a los criterios de aplicación de dosis estándar establecidas en manuales de utilización de fármacos de empleo en las UCIN´s o bien mediante el uso de nomogramas de dosificación.

Las dosis estándar de antibióticos se encuentran descritas en manuales de farmacoterapia como Neofax® y la dosis a aplicar a un determinado paciente se establece en función del tipo de infección a tratar y primordialmente del peso, edad posnatal y función renal del neonato.

Por otro lado, los nomogramas son representaciones gráficas diseñadas para resolver ecuaciones específicas que corresponden a modelos matemáticos y que muestran la relación que existe entre un cierto número de variables, de forma que el valor de la variable dependiente se pueda leer en el eje (línea o escala) correspondiente, cuando se conocen los valores de las otras variables (Anderson, 2003).

Los gráficos que conforman los nomogramas pueden constar de líneas rectas, curvas o una combinación de ellas. Cada una de ellas representa una función de una sola variable que aparece en una ecuación. Uno de los nomogramas más simples consiste en tres escalas: dos de ellas que conectan los valores conocidos (independientes) y una escala que provee el valor desconocido (dependiente).

Para conocer el valor de la variable dependiente se debe colocar una línea recta (llamada "línea índice" o "isoplete") a través de las escalas de los valores conocidos, la cual al cruzar la escala de la variable dependiente, indicará el valor que le corresponde. Cada valor que la línea recta intercepta resuelve la ecuación para la cual fue creado el nomograma (Doerfler, 2008).

A pesar de que los nomogramas han sido sustituidos por el uso de calculadoras y computadoras, tienen ventajas sobre los métodos computacionales en algunas situaciones, ya que no son electrónicos además de ser fáciles y rápidos de usar, y mediante interpolaciones resuelven las ecuaciones que representan. Las desventajas de los nomogramas son la falta de exactitud y sensibilidad que puede involucrar las gráficas de líneas curvas (Coile, 1977).

En farmacoterapia, un nomograma representa el conjunto de ecuaciones farmacocinéticas donde se involucran variables del paciente (edad, peso, altura, superficie corporal (SC), aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr}), etc.) que definen la dosis de fármaco a administrar a cada individuo en función de sus propias características. La finalidad de la utilización de un nomograma es permitir al médico realizar, de una manera rápida y sencilla, la individualización *a priori* de la posología del fármaco para el que esté desarrollado. El uso de nomogramas ha demostrado ser una estrategia eficaz

en la optimización de la terapia con antibióticos tales como cefalosporinas (Bloch y cols., 1977; Spyker y cols., 1978; Kowalsky y cols., 1983), aminoglucósidos (Murphy y Roether, 2008) y glucopéptidos (Maeda y cols., 2006).

La Figura 3.6 muestra el nomograma de líneas paralelas creado por Maeda y cols. (2006), para el establecimiento del intervalo de administración de una dosis de 1000 mg de vancomicina (variable dependiente representada por la escala color rojo). Para ello, se requiere conocer las siguientes variables independientes: peso, género, edad y Cr_s (escalas color negro). Las dos flechas azules representan los "isopletes" que relacionan las variables independientes involucradas para finalmente conocer el Cl_{Cr}, el cual determina el ID más adecuado para cada paciente.

El ejemplo que se muestra en la Figura 3.6 corresponde a un paciente masculino de 80 años, con un peso de 60 kg y Cr_s de 1.5 mg/dL. La línea #1 relaciona el peso con el género/edad, y la línea #2 relaciona la Cr_s con la intersección de la línea #1 sobre R, con lo que se estima el Cl_{Cr} (aproximadamente de 35 mL/min). Para este paciente el ID indicado es de 2 días.

La farmacocinética poblacional ha supuesto un notable avance al permitir identificar y cuantificar las características fisiopatológicas o de tratamiento en una población determinada de pacientes que explican la variabilidad farmacocinética individual, lo que aumenta significativamente su capacidad de predicción y permite el desarrollo de criterios de dosificación iniciales específicos para diversas poblaciones y fármacos concretos, por ejemplo, vancomicina o aminoglucósidos en neonatos (Ariano y cols., 2003; Crumby y cols., 2009).

Los métodos denominados de *control adaptado* se basan en utilizar los valores de concentraciones plasmáticas y de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en condiciones prefijadas, para realizar el ajuste de la dosificación en un determinado paciente. Entre ellos se encuentran los métodos bayesianos cuya particularidad reside en una adecuada combinación de información farmacocinética, individual y poblacional, para el cálculo de la posología correcta.

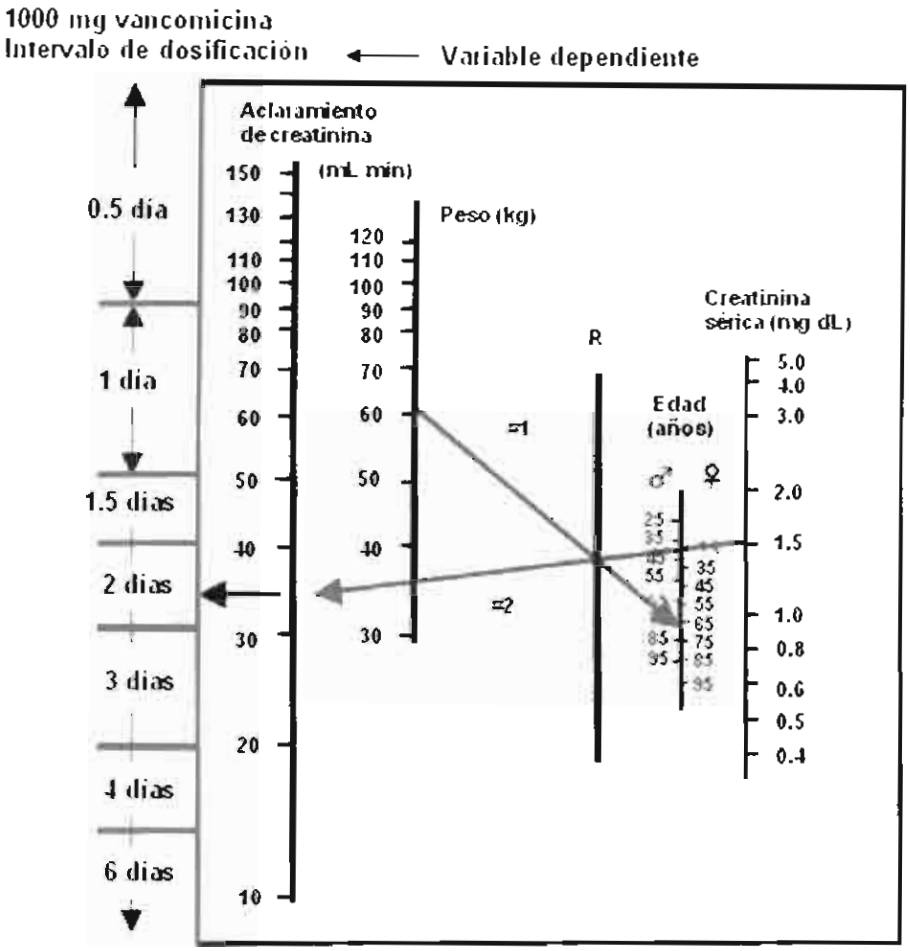


Figura 3.6. El nomograma de Maeda muestra la relación entre el ID (días) y el Cl_{Cr} individualizado (mL/min), donde la dosis de vancomicina es fija a 1000 mg y el Cl_{Cr} es estimado por la utilización del nomograma de Nielsen para lo cual se requiere conocer la edad (años dependiendo del género), peso (kg) y Cr_s (mg/dL)

3.4.2. AJUSTE DE LA DOSIFICACIÓN MEDIANTE MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS

El régimen de dosificación aplicado de manera inicial a un paciente en función de dosis estándar o dosis establecidas en manuales generales de farmacoterapia, puede no ser el adecuado para un paciente concreto como consecuencia de la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos.

Esta variabilidad justifica la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco como parte del seguimiento del tratamiento farmacológico del paciente, al margen de la elección de un régimen de dosificación inicial basado en el grupo de población al que pertenece el individuo. La monitorización de fármacos consiste en cuantificar los niveles plasmáticos o séricos de un principio activo a determinados tiempos relacionados con el régimen de dosificación empleado y utilizar la información proporcionada por dichos niveles para efectuar una modificación de dicho régimen en caso de ser necesario. La decisión de modificar o de mantener el régimen de dosificación inicial se toma en función de la previsible eficacia y/o toxicidad asociadas con los niveles plasmáticos obtenidos con el régimen inicial. El objetivo fundamental de la monitorización es la individualización de la posología y se basa en la premisa de que el efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en el lugar de acción, estando ésta a su vez relacionada con la concentración plasmática (Soldin y Soldin, 2002).

El ajuste de la dosificación de antibióticos se realiza empleando algoritmos basados en parámetros farmacocinéticos obtenidos en estudios poblacionales y estimaciones bayesianas realizadas con información procedente de la monitorización de antibióticos en un paciente concreto. Estos algoritmos están basados en el teorema de probabilidad condicionada de Bayes, que permite calcular la probabilidad de una proposición basándose en su probabilidad inicial y en el aporte de nuevas evidencias. Así, al combinar esta información poblacional previa con la información individual actual del paciente (niveles plasmáticos y descriptores clínicos tales como edad, peso, Cl_{Cr}, etc.) se obtienen los parámetros farmacocinéticos del paciente que permiten diseñar una nueva pauta posológica que optimice la eficacia y seguridad del tratamiento antibacteriano (Martínez, 2003).

3.5. MONOGRAFÍA DE CEFEPIME

3.5.1. INTRODUCCIÓN

El clorhidrato de cefepime (CFP) es una cefalosporina semisintética de cuarta generación de administración parenteral con un espectro de actividad antibacteriano más amplio que el de las cefalosporinas de tercera generación y que incluye actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Es un antibiótico bactericida que actúa bloqueando los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana (Barradell y Bryson, 1994).

Otra ventaja que aporta este antibiótico es la estabilidad frente a la hidrólisis por betalactamasas plasmídicas y cromosómicas, y la escasa capacidad de inducir betalactamasas de tipo I, lo cual sugiere que puede ser útil en el tratamiento de infecciones resistentes a cefalosporinas que tienen más tiempo comercializadas (Okamoto y cols., 1993).

El uso de CFP fue aprobado en el año 1996 por la FDA para su aplicación en poblaciones adultas y pediátricas (niños mayores de 2 meses de edad) (Bristol-Myers Squibb, 2009). El empleo de CFP en neonatos se encuentra documentado a partir del año 2002 con dosis de 50 mg/kg administradas cada 8 o 12 horas, dependiendo del tipo de infección, y es hasta el año 2006 cuando se establecieron los criterios de dosificación de este antibiótico en función de la edad posnatal del paciente (Young y Magnum, 2003; 2006).

3.5.2. ESTRUCTURA QUÍMICA

CFP presenta similitudes estructurales con las cefalosporinas de tercera generación que contienen un radical metoximino-aminotiazol en posición 7 del núcleo cefem básico (Figura 3.7). Sin embargo la inclusión de un amonio cuaternario con el grupo N-metil pirrolidina en posición 3 confiere a CFP un carácter zwitterión que permite diferenciarlo del resto de las cefalosporinas, lo que le proporciona una gran capacidad de atravesar los canales porínicos de las bacterias gramnegativas, alcanzando altas

concentraciones en el espacio periplásmico y potenciando de esta manera su actividad antibacteriana (Nikaido y cols., 1990). Es posible que la rapidez de penetración se deba a que los aniones fijos en el periplasma no pueden ejercer ningún efecto de bloqueo sobre compuestos iónicos bipolares de este tipo (Bellido y cols., 1991). Por otro lado, las características hidrofílicas que tiene la molécula, facilitan su rápida difusión por el espacio periplásmico (Cárdenas y cols., 2001).

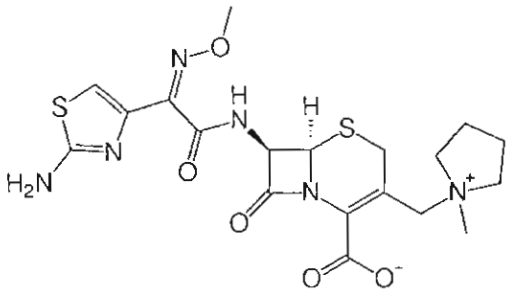


Figura 3.7. Estructura química de CFP

Nombre químico: clorhidrato de 1-[[(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-glioxilamido]-2-carboxi-8-oxo-5-tio-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]metil-1-metilpirrolidinio7^2-(Z)-(O-metiloxima) monohidratado.
Nombre genérico: clorhidrato monohidratado de cefepime.
Nombre comercial: Maxipime ®

3.5.3. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

CFP es un polvo blanco amarillento altamente soluble en agua y con un peso molecular de 571.5 g/mol. A pH fisiológico la molécula se encuentra como zwitterión, lo que resulta importante en su mecanismo de acción (Nikaido y cols., 1990).

3.5.4. MECANISMO DE ACCIÓN

El CFP posee tres mecanismos de acción mediante los cuales puede actuar frente a las bacterias susceptibles al mismo:

a) Penetración en el espacio periplásmico

Los antibióticos betalactámicos atraviesan la pared bacteriana de los microorganismos gramnegativos y llegan al espacio periplásmico pasando a través de las porinas. La velocidad de paso depende, por un lado, del peso molecular y carga eléctrica de la molécula y, por otro, del diámetro y la carga eléctrica del poro. La carga eléctrica negativa en el interior de las bacterias (potencial Donan) facilita el paso de cationes y de moléculas zwitteriónicas a través de los poros. Al pH fisiológico, CFP se comporta como zwitterión, puesto que posee dos cargas positivas, una en el amonio cuaternario del radical metilpirrolidínico en posición 3 y otra en el radical oxiimino en posición 7, y una sola carga negativa situada en el grupo ácido del núcleo cefem. La rápida penetración en el espacio periplásmico de un número elevado de moléculas de antibiótico, aumenta la probabilidad de que éstas alcancen las proteínas fijadoras de penicilina (PBP, por sus siglas en inglés) sin ser "atrapadas" por las betalactamasas (Nikaido y cols., 1990).

b) Afinidad e hidrólisis por las betalactamasas

El efecto de betalactamasas sobre un antibiótico betalactámico depende de la afinidad entre el sustrato (antibiótico) y la enzima (betalactamasas) y de la velocidad de la hidrólisis. CFP se hidroliza entre 4 y 8 veces más rápido que una cefalosporina de tercera generación. Sin embargo, su afinidad por la betalactamasa es muy baja, del orden de 1000 a 10000 veces menor que la de una cefalosporina de tercera generación (García y Mensa, 2001).

c) Unión a proteínas fijadoras de penicilina (PBP's)

Al igual que todos los antibióticos betalactámicos, CFP se une a las PBP's y bloquea su actividad enzimática interfiriendo de esta forma la síntesis de peptidoglicano, principal componente de la pared bacteriana. La bacteria muere por efecto osmótico o por la activación de enzimas autolíticas. CFP presenta una alta afinidad por varias PBP's (Pucci y cols., 1991) por lo que la actividad bactericida se desarrolla con mayor rapidez.

3.5.5. ESPECTRO ANTIBACTERIANO

CFP posee un amplio espectro antibacteriano que abarca tanto bacterias grampositivas como gramnegativas. Combina la buena actividad de las cefalosporinas de la tercera generación frente a microorganismos grampositivos con una mayor actividad frente a enterobacterias, incluyendo muchas de las cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro (*E. coli* y especies de *Klebsiella*). Como se señaló previamente, es menos sensible a la inactivación por betalactamasas cromosómicas inducibles producidas por algunas enterobacterias (*Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*) y es tan activa como la ceftazidima frente a *Pseudomona aeruginosa*. (Barradell y Bryson, 1994; Chung y Gill, 1995; García y Mensa, 2001). La Tabla 3.9 muestra el espectro antibacteriano de CFP y el valor de la CMI correspondiente a cada patógeno (García y Mensa, 2001).

Tabla 3.9.
Espectro antibacteriano de CFP

Bacterias grampositivas	CMI mg/L[1]	Bacterias gramnegativas	CMI mg/L[1]	Microorganismos anaerobios	CMI mg/L[1]
S. pyogenes	0.06	*N. gonorrhoeae*	0.01	*B. fragilis*	128
Estreptococos gpo *viridans*	1	*N. meningitidis*	0.01	*C. perfringens*	0.5
S. agalactiae	0.06	*E. coli*	0.12	*C. difficile*	128
S. bovis	0.12	*Klebsiella*	0.25	*Peptostreptococcus spp.*	16
Enterococcus	> 128	*Enterobacter*	2	*Fusobacterium spp.*	8
S. pneumoniae [2]	0.06	*S. marcescens*	2		
S. aureus [3]	2	*P. mirabilis*	0.1		
S. epidermidis	16	*P. vulgaris*	0.25		
L. monocytogenes	> 128	*Salmonella sp.*	0.25		
Estafilococo resistente a meticilina	> 128	*Shigella*	0.06		
		P. aeruginosa	8		
		P. no aeruginosa	> 128		
		A. calcoacelicus	4		
		H. influenzae	0.12		

[1] CMI de cepas sin mecanismo de resistencia añadida
[2] CMI de cepas sensibles a penicilina
[3] *S. aureus* sensible a penicilina

3.5.6. RESISTENCIA BACTERIANA

La mayor o menor concentración de porinas (o su ausencia completa) puede ser un determinante para la resistencia bacteriana a un determinado betalactámico. Las variaciones genéticamente codificadas de las PBP's también pueden ser responsables de la pérdida o reducción de la actividad antibacteriana de estos antibióticos.

La resistencia bacteriana a CFP se lleva a cabo por uno o más de los siguientes mecanismos: disminución de permeabilidad de la pared bacteriana, producción de betalactamasas y alteraciones de la PBP's (Sanders y Sanders, 1985; Piddock y Griggs, 1991). Las cepas con resistencias de alto nivel suelen poseer simultáneamente más de uno de estos mecanismos.

Sin embargo, la forma de resistencia bacteriana más común a los antibióticos betalactámicos se basa en la síntesis bacteriana de un grupo de enzimas de tipo aminohidrolasa, conocidas genéricamente como betalactamasas. Estas enzimas actúan "engañando" al antibiótico, comportándose químicamente como si fueran auténticas PBP's y, tras provocar la apertura del anillo betalactámico, inactivan biológicamente el antibacteriano. La afinidad de la mayoria de betalactamasas por CFP es menor que la observada para otras cefalosporinas (Fung y cols., 1988).

Las mutantes de *E. coli* y *K. pneumoniae* que han perdido las porinas de la membrana celular son menos sensibles a CFP. *E. faecalis* y *E. faecium* son resistentes a las cefalosporinas, incluido CFP debido a que las PBP's de alto peso molecular de estos microorganismos tienen muy baja afinidad por las cefalosporinas (García y Mensa, 2001).

3.5.7. USO CLÍNICO

Las indicaciones clínicas de CFP abarcan una amplia gama de infecciones como: infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía grave), infecciones urinarias complicadas (incluyendo pielonefritis), infecciones intraabdominales (incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar), bacteremia y septicemia; también

es utilizado en pacientes neutropénicos como tratamiento empírico de episodios febriles (Barradell y Bryson, 1994; Bristol-Myers Squibb, 2009). Una indicación específica de CFP es el tratamiento de los casos poco frecuentes de infecciones mixtas, en el que están implicados microorganismos como estafilococos y enterobacterias no fermentadoras.

3.5.8. FARMACOCINÉTICA

Estudios en voluntarios sanos ponen de manifiesto la similitud en el perfil farmacocinético de CFP con respecto a otras cefalosporinas tras la administración de una o varias dosis de dicho fármaco por vía IM e IV (Nye y cols., 1989; Barbhaiya y cols., 1992a).

CFP presenta un comportamiento farmacocinético lineal tras la administración IV de dosis en un rango de 250 mg a 2000 mg. Los niveles de CFP en plasma aumentan de forma dosis dependiente, y parámetros tales como $t_{1/2}$, aclaramiento total (Cl), aclaramiento renal (Cl_r) y volumen de distribución al estado estacionario (V_{ss}), permanecen constantes en dicho rango. Asimismo, los valores de Cmax y concentración mínima (Cmin) en plasma no varían a lo largo del régimen de dosificación, lo que indica una acumulación no significativa de este antibiótico.

Los parámetros farmacocinéticos en individuos sanos tras la administración IV de diferentes dosis se indican en la Tabla 3.10 (Barbhaiya y cols., 1992a).

Tabla 3.10.
Parámetros farmacocinéticos de CFP tras la administración de dosis múltiples por vía intravenosa

Dosis (mg)	Cmax (µg/mL)	TMR (h)	ABC (µg*h/mL)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (mL/min)
250	17.5 ± 2.3	2.3 ± 0.3	33.9 ± 4.3	17.0 ± 2.2	2.1 ± 0.3	124 ± 14
500	31.2 ± 2.6	2.1 ± 0.3	58.1 ± 6.6	18.2 ± 1.2	2.1 ± 0.3	144 ± 16
1000	66.9 ± 12.4	2.5 ± 0.3	137.0 ± 24.0	18.2 ± 3.0	2.2 ± 0.4	125 ± 21
2000	137.0 ± 30.7	2.2 ± 0.3	239.0 ± 39.0	18.4 ± 3.8	2.3 ± 0.4	143 ± 25

Cmax: concentración máxima
TMR: tiempo medio de residencia
ABC: área bajo la curva
Vd_{ss}: volumen de distribución en el estado estacionario
$t_{1/2}$: semivida
Cl: aclaramiento total

3.5.8.1. ABSORCIÓN

CFP se administra por vía IM o en perfusión IV. Tras la administración IM, la biodisponibilidad es prácticamente del 100% (Barbhaiya y cols., 1987) la cual no se ve afectada por la dosis o duración del tratamiento.

Su absorción es rápida, alcanzando concentraciones séricas máximas entre 0.5 y 1.6 horas después de la administración y presenta un ABC que se incrementa proporcionalmente a la dosis utilizada, lo que traduce una farmacocinética lineal. La Cmax en plasma después de una administración IM se alcanza entre 1 y 1.6 horas y la Cmax tras la infusión endovenosa es 2 a 3 veces superior que la obtenida después de la inyección IM de una dosis de 2 g (57.5 mg/L tras la administración IM) (Barbhaiya y cols., 1987) y entre 126 y 193 mg/L después de la administración IV (Barbhaiya y cols., 1987; 1990b; Bächer y cols., 1992; Barbhaiya, 1992a). La concentración plasmática máxima de CFP considerada terapéutica se ha reportado entre 160 y 180 µg/mL tras la administración de 2 g, (Allaouchiche y cols., 1997; Repetto y Repetto, 2007). Tras la administración de una dosis de 2 g el área bajo la curva de tiempo cero a infinito ($ABC_0^{-\infty}$) varía entre 262.2 a 268.3 mgh/L, dependiendo si la administración es IM o IV (Barbhaiya y cols., 1987; Bächer y cols., 1992).

3.5.8.2. DISTRIBUCIÓN

CFP se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales (Barckow y Schwigon, 1993). El Vd_{ss} es similar al de otras cefalosporinas, aproximadamente 0.33 L/kg en pacientes pediátricos (2 meses a 16 años) (Reed y cols., 1997) y de 0.22 L/kg (13 a 22 L) en pacientes adultos sanos (Barbhaiya y cols., 1990c; 1992a; 1992c).

Existen reportes sobre la penetración de CFP en mucosa bronquial, apéndice, fluido peritoneal, fluido biliar y líquido cefalorraquídeo; en leche materna se han detectado concentraciones muy bajas (0.5 µg/mL), además atraviesa la placenta en un porcentaje de 10-40% (Barbhaiya y cols., 1990c; Akiyama y cols., 1991; Barbhaiya, 1992d; Cárdenas y cols., 2001; Bristol-Myers Squibb, 2009).

Aproximadamente un 16 – 19% de CFP está unido a proteínas séricas, porcentaje que es independiente de la concentración del fármaco en suero (Arkell y cols., 1992; Barbhaiya, 1992b; Chung y Gill, 1995).

3.5.8.3. METABOLISMO Y EXCRECIÓN

CFP se metaboliza en menos de un 1%, siendo sus dos metabolitos principales el N-metil pirrolidina N-óxido y N-metil pirrolidina (Barbhaiya y cols., 1991; Cárdenas y cols., 2001). El resto del fármaco se elimina a través de la vía renal mediante filtración glomerular con un aclaramiento renal de 0.08 L/h/kg (Barbhaiya y cols., 1987; 1990c; Bächer y cols., 1992). El fármaco presenta una cinética de eliminación lineal (Barbhaiya y cols., 1987; Bächer y cols., 1992), no acumulándose en individuos con función renal normal tras la administración de dosis múltiples (Barbhaiya y cols., 1991; 1992a; Arguedas y cols., 1992). Su semivida de eliminación varía entre 1.3 y 2.3 horas (Barbhaiya y cols., 1987; 1990b; Arguedas y cols., 1992; Bächer y cols., 1992).

El Cl_r de CFP se aproxima al Cl_{Cr} en pacientes con función renal normal, lo que sugiere que el Cl del fármaco es proporcional a la velocidad de filtración glomerular, resultando intrascendente la secreción tubular. En pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento extrarrenal no se ve modificado y resulta necesario el reajuste de las dosis del antibiótico de acuerdo a la disminución del Cl_{Cr} (Okamoto y cols., 1993).

Las concentraciones urinarias determinadas han resultado ser varias veces mayores que las CMI_{90} para patógenos comunes del tracto urinario durante al menos las 8 a 12 horas después de la administración IV o IM de CFP (Arkell y cols., 1992).

En la Tabla 3.11 se muestra un resumen de las propiedades farmacocinéticas de CFP en voluntarios sanos tras la administración IV o IM de este antibiótico.

Tabla 3.11.

Propiedades farmacocinéticas de CFP después de administración IV o IM en voluntarios sanos

Absorción y biodisponibilidad

Absorción completa después de administración IM [Barbhaiya, 1987]

Incremento proporcional de Cmax con respecto a la dosis [Bacher y cols., 1992, Barbhaiya, 1987]

ABC_0^{∞} después de una dosis de 2 g

- 268.3 mg*h/L (IV)
- 262.2 mg*h/L (IM)

Distribución

Cmax después de infusión IV ≈ 2 a 3 veces mayor que la administración IM con la misma dosis

- Cmax de 57.5 mg/L después de dosis IM de 2 g [Barbhaiya, 1987]
- Cmax entre 126 y 193 mg/L después de dosis IV de 2 g administrada durante 30 min [Bacher y cols., 1992; Barbhaiya y cols., 1987; 1990c; 1992a]

16 a 19% unión a proteínas plasmáticas [Arkell y cols., 1992, Barbhaiya y cols., 1992b]

Distribución amplia en tejidos y fluidos corporales [Barckow y cols., 1993]

Relación tejido/plasma a las 5-6 horas después de una dosis única de 2 g

- 0.60 en tejido bronquial [Barbhaiya y cols., 1992d]
- 0.66 en fluido peritoneal [Barbhaiya, 1990b]
- 0.43 en tejido prostático [Akiyama y cols., 1991]

V_{ss} entre 13 y 22 L en pacientes adultos [Barbhaiya y cols., 1990c; 1992a; 1992c]

Metabolismo y eliminación

Metabolito principal: N-metil pirrolidina N- óxido [Barbhaiya, 1990a]

Excreción sin cambios predominantemente por via renal [Bächer y cols., 1992; Barbhaiya y cols., 1987; 1990c]

Eliminación primordialmente por filtración glomerular [Bacher y cols. 1992]

Semivida de eliminación: 1.3 a 2.3 h en sujetos sanos [Arguedas y cols., 1992; Bacher y cols., 1992; Barbhaiya y cols., 1987; 1990c]

Cinética de eliminación linear [Bachey y cols., 1992; Barbhaiya y cols., 1987]

No hay acumulación después de administraciones múltiples IV [Arguedas y cols., 1992; Barbhaiya y cols., 1991; 1992a]

ABC_0^{∞}: área bajo la curva de cero a infinito
Cmax: concentración máxima
V_{ss}: volumen de distribución en estado estacionario
IV: administración intravenosa
IM: administración intramuscular

3.5.8.4. FARMACOCINÉTICA DE CEFEPIME EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y NEONATAL

En el estudio de Blumer y cols. (2001), para caracterizar el comportamiento cinético de CFP en población pediátrica se describen algunos parámetros farmacocinéticos (Cl = 0.14 L/h/kg, Vd = 0.37 L/kg, $t_{1/2}$ = 1.7 h), similares a los reportados por Reed y cols. (1997). Ambos estudios señalan que no hay diferencia en la disposición de este antibiótico en la administración de la primera dosis y la observada en el estado estacionario. La comparación de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en niños en relación a los correspondientes a población adulta reflejan que, en los niños con edades comprendidas entre 2 meses y 12 años, el $t_{1/2}$ de CFP es ligeramente más corto, el Cl más rápido y presenta un mayor Vd.

Sin embargo, el número de estudios realizados para determinar la farmacocinética de CFP en neonatos es muy reducido. La Tabla 3.12 muestra los parámetros farmacocinéticos de este antibiótico descritos por Reed y cols. (1997) en población pediátrica y los valores correspondientes a trabajos publicados por Hochwald y cols. (2004), Capparelli y cols. (2005), y Lima-Rogel y cols. (2008) en población neonatal. Cabe señalar que los parámetros reportados en estos trabajos corresponden a estudios realizados aplicando dosis de 50 mg/kg en intervalos de 8 o 12 horas. Se puede apreciar que el Cl en neonatos corresponde a un 40% del que se ha determinado en niños con edades de 2 meses a 16 años, lo cual es reflejo de la inmadurez de la función renal que presentan los recién nacidos con edades hasta de 28 días. Esto último también da lugar al incremento en el $t_{1/2}$ que se observa en neonatos en relación con los niños. Por otro lado, el Vd aumentado en neonatos da lugar a menores valores en Cmax de CFP con respecto al que se alcanza en población pediátrica.

Tabla 3.12.

Parámetros farmacocinéticos de CFP reportados en diversos estudios en poblaciones pediátrica y neonatal

	Reed y cols. 1997	Hochwald y cols. 2004	Capparelli y cols. 2005	Lima-Rogel y cols. 2008
Población	Niños *n* = 31 50 mg/kg c/8h	Neonatos pretérmino *n* = 14 50 mg/kg c/12h	Neonatos *n* = 55 50 mg/kg c/12h	Neonatos *n* = 31 50 mg/kg c/12h
Cl (L/h/kg) ± DE	0.17 ± 0.08	0.08*	0.07 ± 0.03	0.07 ± 0.03
Vd (L/kg) ± DE	0.33 ± 0.10	0.60 ± 0.40	0.43 ± 0.13	0.41 ± 0.12
$t_{1/2}$ (h) ± DE	1.80 ± 0.60	7.70 ± 5.00	4.90 ± 2.10	4.32 ± 1.80
Cmax (µg/mL) ± DE	184.2 ± 38.0	129.90 ± 52.80	89.00 ± 27.0 **	120.90 ± 38.50

Cl: aclaramiento total
Vd: volumen de distribución
$t_{1/2}$: tiempo de vida media
Cmax: concentración máxima
DE: desviación estándar
* parámetro calculado con los datos de Vd y K reportados por los autores
** valor estimado para una dosis de 30 mg/kg c/12h

3.5.9. REACCIONES ADVERSAS

CFP produce efectos adversos característicos de otras cefalosporinas de amplio espectro. Dentro de los ensayos clínicos realizados con CFP se han reportado diversas reacciones adversas a nivel gastrointestinal (náuseas, vómito, diarrea) y dermatológico (exantema, prurito), así como la presencia de flebitis y, cefalea como el acontecimiento más frecuente. Otras alteraciones poco frecuentes son: visión borrosa, aturdimiento y leucopenia (Cárdenas y cols., 2001; Bristol-Myers Squibb, 2009).

También se han reportado anomalías en estudios de laboratorio, como prueba de Coombs positiva, disminución de fósforo, incremento de transaminasas, tiempo de tromboplastina y protrombina anormales, y eosinofilia (Bristol-Myers Squibb, 2009).

Como se señalo previamente, la concentración plasmática máxima de CFP considerada terapéutica se ha reportado entre 160 y 180 µg/mL, por lo que exceder estas concentraciones puede generar la aparición de efectos adversos. Dentro de los eventos adversos observados durante la experiencia post-marketing en pacientes con

insuficiencia renal que han recibido sobredosis, se han reportado encefalopatías (disturbios de conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, crisis convulsivas y excitabilidad neuromuscular (Bristol-Myers Squibb, 2009).

3.5.10. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

CFP está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos.

En pacientes con insuficiencia renal (Cl_{Cr}< 60 mL/min) la dosis de CFP debe ser ajustada para compensar la deficiente eliminación renal (Bristol-Myers Squibb, 2009).

En pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos se debe hacer un control clínico especial.

Al no haber estudios controlados en humanos, su uso durante el embarazo se limita a situaciones de urgencia vital debido a que, como se mencionó con anterioridad este antibiótico atraviesa la placenta y se elimina por leche en pequeñas cantidades.

En ancianos no es necesario el ajuste de la dosis, aunque es recomendable conocer el estado de la función renal antes de iniciar el tratamiento (Cárdenas y cols., 2001).

3.5.11. INTERACCIONES

La función renal debe ser monitorizada cuidadosamente si se administran altas dosis de aminoglucósidos junto con CFP debido a que se incrementa potencialmente la posibilidad de generar nefrotoxicidad y ototoxicidad causada por aminoglucósidos. Se han reportado casos de nefrotoxicidad al administrar concomitantemente otras cefalosporinas con furosemida (Bristol-Myers Squibb, 2009). También se debe tener precaución al utilizar concomitantemente altas dosis de probenecid y CFP, ya que puede disminuir el aclaramiento renal de éste último (Cárdenas y cols., 2001).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, se ha incrementado el uso de nuevos antimicrobianos debido a la aparición de cepas de bacterias multirresistentes a los antibióticos de uso rutinario en las UCIN´s. Uno de los fármacos de reciente incorporación en terapia neonatal es CFP el cual ha demostrado gran efectividad en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes y por ello ha sido evaluado en los últimos años con objeto de determinar su comportamiento farmacocinético en neonatos y establecer regímenes de dosificación óptimos de dicho antibiótico en esta población de pacientes.

Los criterios de dosificación de CFP en pacientes pediátricos (edades entre 2 meses y 16 años) se implementaron en años anteriores de forma empírica estableciéndose en 50 mg/kg (Blumer y cols., 2001). Posteriormente Capparelli y cols. (2005) y Lima-Rogel y cols. (2008) determinaron que para obtener una respuesta terapéutica adecuada en pacientes neonatales con IN graves sin meningitis, era suficiente la aplicación de dosis comprendidas en un rango de 22 a 30 mg/kg de CFP cada 12 horas. La dosis de 30 mg/kg de CFP en intervalos de 12 horas se encuentra indicada en el manual *Neofax*® de amplio uso en UCIN´s (Young y Magnum, 2008).

Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en forma reciente dentro del programa de determinación de los niveles plasmáticos de CFP implementado en la UCIN del HCIMP de SLP, la dosis de 30 mg/kg cada 12 horas aún genera concentraciones plasmáticas de CFP consideradas como superiores a las necesarias para la obtención de una respuesta terapéutica óptima.

Esto implica que es importante revisar nuevamente los criterios de dosificación de este fármaco a fin de optimizar la terapia y reducir la posibilidad de aparición de efectos adversos ocasionados por altas concentraciones de CFP en sangre.

La amplia variabilidad interindividual observada en el comportamiento farmacocinético de CFP obliga a implementar estrategias que posibiliten el establecimiento de dosis individualizada en función de las características

antropométricas y fisiológicas de cada neonato. Mediante la aplicación del modelo poblacional desarrollado por Lima-Rogel y cols. (2008), es factible realizar esta individualización de la posología de dicha cefalosporina en función de la SC y el Cl_{Cr} del paciente:

$$Cl = 0.457 * SC + 0.243 * Cl_{Cr} \qquad \text{Variabilidad: } 36.9\%$$

$$Vd = 4.12 * SC \qquad \text{Variabilidad: } 40.1\%$$

Donde:

Cl= Aclaramiento de CFP (L/h)

Vd = Volumen de distribución de CFP (L)

SC = Superficie corporal (m^2)

Cl_{Cr} = Aclaramiento de creatinina (L/h)

En base a este modelo farmacocinético poblacional se realizó el planteamiento de elaborar y validar un nomograma que, de una manera rápida y sencilla, permita al personal médico realizar la individualización *a priori* de la posología de CFP.

La aplicación de la dosis adecuada a cada neonato desde el inicio del tratamiento, asegurará la obtención de niveles plasmáticos de CFP idóneos para alcanzar el efecto terapéutico deseado, se minimizará el riesgo de sobredosificación y se reducirá la emergencia de cepas bacterianas resistentes a este antibiótico como consecuencia de la exposición prolongada a concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de este fármaco en el RN. Ello puede suponer incluso importantes repercusiones económicas, mejorando la relación costo-beneficio del tratamiento al reducirse los días de hospitalización y los costos en la atención.

HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS

La aplicación de un nomograma en la individualización posológica de CFP en neonatos con IN graves permitirá establecer pautas de dosificación *a priori* adaptadas a las características particulares de cada paciente, con lo que se asegurará la obtención de niveles plasmáticos de CFP idóneos para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar y validar un nomograma para la optimización de la terapia con CFP en neonatos con IN graves.

6.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Desarrollar un nomograma para la dosificación de CFP en neonatos.
- Establecer la dosis de CFP a administrar a cada neonato incluido en el estudio mediante la aplicación del nomograma.
- Determinar las concentraciones plasmáticas de CFP en los neonatos dosificados con el nomograma mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).
- Comparar la proporción de pacientes dosificados adecuadamente con la aplicación del nomograma y la correspondiente a pacientes dosificados de manera rutinaria con 30 mg/kg de CFP cada 12 horas.
- Realizar el análisis de los resultados para determinar la validez de la aplicación del nomograma en la individualización posológica de CFP en neonatos.

MATERIALES Y MÉTODOS

7. MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en la UCIN del Servicio de Neonatología del HCIMP de la ciudad de SLP y en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP).

Para su realización se contó con la aprobación del protocolo correspondiente por parte del Comité de Investigación y Ética del HCIMP.

El estudio realizado fue observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, con la inclusión de por lo menos 30 pacientes de la UCIN de dicho hospital mediante un muestreo no probabilístico consecutivo.

El desarrollo del estudio se llevó a cabo de acuerdo a los siguientes apartados:

1. Desarrollo de nomogramas para la dosificación de CFP en neonatos en función de la EG del paciente.
2. Establecimiento del rango de concentración plasmática de CFP óptimo al 60% del ID con fines de validación de los nomogramas.
3. Implementación y validación de la metodología analítica para determinación de las concentraciones plasmáticas de CFP.
4. Aplicación de nomogramas en el establecimiento de la dosificación de CFP en neonatos.
5. Determinación analítica e interpretación farmacocinética de las concentraciones plasmáticas de CFP en neonatos ingresados al estudio.
6. Validación de la aplicación de nomogramas en la dosificación de CFP en neonatos.
7. Determinación de parámetros farmacocinéticos individuales de CFP en neonatos ingresados al estudio con aplicación del programa WinNonlin.

7.1. DESARROLLO DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL DEL PACIENTE

El propósito fundamental de este trabajo consistió en desarrollar un nomograma que permitiera realizar la dosificación individualizada de CFP en neonatos ingresados en la UCIN con IN graves.

Como se señaló anteriormente para la creación de un nomograma es preciso emplear e integrar ecuaciones, con la finalidad de crear un dispositivo gráfico en el que se representan un cierto número de variables, de forma que el valor de la variable dependiente se pueda leer en el eje o escala correspondiente, cuando se dan los valores de las otras variables. Por lo anterior fue importante establecer previamente las ecuaciones básicas que son el fundamento para la dosificación de CFP en población neonatal.

La eficacia de CFP no depende de la concentración alcanzada en sangre sino del tiempo de permanencia de las concentraciones plasmáticas del fármaco en valores superiores a la CMI para el agente patógeno en cuestión ($t > CMI$). Dado que la CMI de CFP para la mayoría de los patógenos gramnegativos es ≤ 2 µg/mL, se considera adecuado el régimen de dosificación que permite que la concentración de CFP sea 4 veces la CMI (8 µg/mL) por lo menos durante el 60% del ID puesto que con ello se optimizará la duración de la exposición del antibiótico ante el agente patógeno (Drusano y Craig, 1997). Con base en este criterio farmacodinámico y con la aplicación del modelo farmacocinético poblacional de CFP reportado por Lima-Rogel y cols. (2008) se establecieron las bases para el desarrollo de dos nomogramas (en función de la EG de los pacientes) que permitieran establecer la dosis inicial de CFP a aplicar a neonatos ingresados en la UCIN del HCIMP.

Los nomogramas se desarrollaron de acuerdo a la técnica de *"escalas paralelas"*, la cual sólo puede ser aplicada en ecuaciones que muestran la siguiente estructura:

$$f(u) + f(v) + f(w) = 0 \qquad (1)$$

donde "*f( )*" son funciones y *u, v* y *w* son variables. Su representación gráfica son 3 ejes paralelos y cada uno de ellos corresponde a una función de la ecuación (Chung, 2008). Por lo tanto, toda ecuación que se desee representar en un nomograma de este tipo, debe ser transformada matemáticamente en una suma de tres funciones.

Los valores de cada escala o eje del gráfico se establecen mediante el *modelo de construcción de determinantes* (Tabla 7.1), y están definidos por los *módulos funcionales*: δ_1, δ_3, μ_1 y μ_3.

Tabla 7.1.

Modelo de construcción de determinantes

	x	***y***
Escala U	$-\delta_1$	$\mu_1 * f(u)$
Escala V	0	$-\frac{\mu_1 * \mu_3}{\mu_1 + \mu_3} * f(v)$
Escala W	δ_3	$\mu_3 * f(w)$

Como se señala en la Tabla 7.1, los valores del eje de las abscisas (***x***) son determinados por los *módulos delta* y los valores del eje de las ordenadas (***y***) son definidos por los *módulos mu* (Figura 7.1).

A cada uno de estos *módulos* se le asigna un valor arbitrario inicial, la única condición es el cumplimiento de la siguiente igualdad:

$$\delta_1 * \mu_3 = \delta_3 * \mu_1 \qquad (2)$$

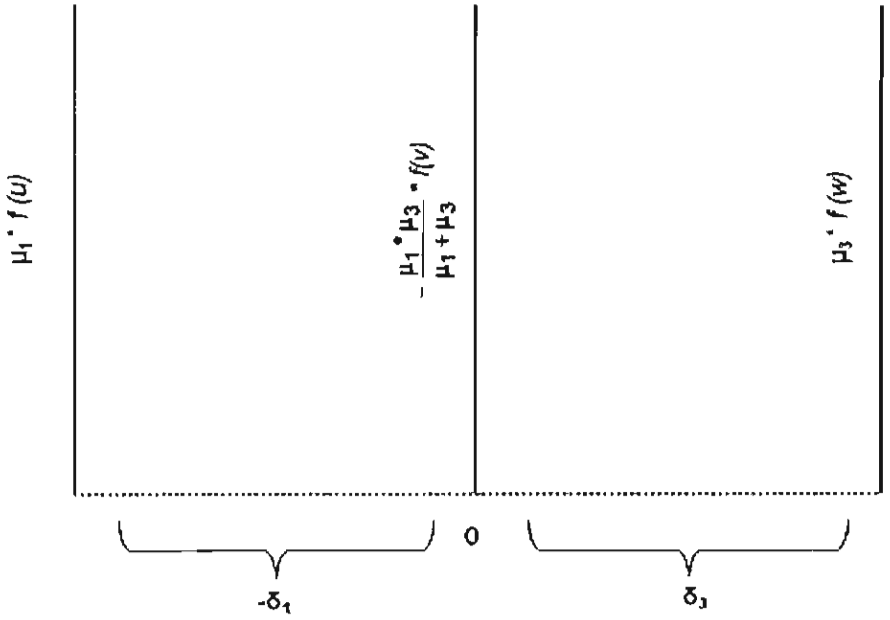


Figura 7.1. Ejes de un nomograma de líneas paralelas definidos por los módulos funcionales y las determinantes

La manera más fácil de asignar los valores de los *módulos funcionales* es obteniendo el nomograma completo en una hoja de cálculo, para entonces poder observar la posición que van adquiriendo los ejes y poder "jugar" con los valores de los *módulos* hasta que el nomograma tenga la apariencia que uno desee.

La ecuación utilizada para la determinación de la dosis de CFP que, al ser administrada cada 12 horas por infusión IV intermitente, genere una concentración de CFP de 8 µg/mL transcurridas 7.2 horas postdosis (60% del ID) es la siguiente (Winter, 1994):

$$\text{Dosis} = \frac{(8\,\text{mg/L})\left(1 - e^{-(Cl/Vd)(12\,h)}\right)(Vd)}{e^{-(Cl/Vd)(7.2\,h)}} \qquad (3)$$

Como se puede apreciar, en dicha ecuación están involucrados los parámetros farmacocinéticos de Cl y Vd, los cuales a su vez han sido definidos en el modelo

farmacocinético poblacional para CFP en neonatos con IN graves descrito por Lima-Rogel y cols. (2008):

$$Cl = 0.457 * SC + 0.243 * Cl_{Cr} \qquad CV_{Cl} = 37\% \quad (4)$$

$$Vd = 4.12 * SC \qquad CV_{Vd} = 40\% \quad (5)$$

Donde:

SC: Superficie corporal, que se determina a través de la fórmula de Mosteller (Mosteller, 1987):

$$SC = \sqrt{\frac{Altura\ (cm) * Peso\ (kg)}{3600}} \qquad (6)$$

Cl_{Cr}: Aclaramiento de creatinina, que se calcula a partir de la fórmula de Schwartz (Schwartz, 1987):

$$Cl_{Cr}\ (L/h) = \left(\frac{Altura * K}{Cr_s}\right)(0.034 * SC) \qquad (7)$$

K para neonatos EG = 25 a 35.6 sem = 0.33

K para neonatos EG = 36 a 42 sem = 0.44

Cr_S= Concentración de creatinina sérica (mg/dL)

SC = Superficie corporal (m^2)

CV_{Cl} = Variabilidad interindividual en el Cl

CV_{Vd} = Variabilidad interindividual en el Vd

La vinculación de todas y cada una de las variables indicadas en las fórmulas anteriormente señaladas, dio lugar a la integración de las ecuaciones necesarias para la construcción de dos nomogramas resultantes de la aplicación de dos diferentes valores de K en la ecuación de Schwartz según la EG del neonato.

La construcción de cada uno de los nomogramas se realizó en las siguientes dos etapas empleando el programa computacional Excel de Microsoft Office®:

1ª. Etapa: Construcción de un nomograma de líneas paralelas para el cálculo de la SC del paciente en función de las variables *peso* y *altura*.

2ª: Etapa: Construcción de un nomograma de líneas paralelas para determinar la dosis de CFP a ser administrada a cada paciente a partir de la SC establecida en el primer nomograma y de la concentración de Cr_S del neonato.

7.1.1. CONSTRUCCIÓN DE NOMOGRAMA PARA DETERMINACIÓN DE LA SUPERFICIE CORPORAL

Como se mencionó con anterioridad, la construcción de un nomograma de líneas paralelas requiere que la ecuación que se desea representar gráficamente sea una suma de tres funciones, por esta razón la ecuación del cálculo de la SC de Mosteller se transformó algebraicamente en una suma de tres funciones $f(u) + f(v) + f(w) = 0$, tal como se indica a continuación:

Ecuación de Mosteller original: $$SC = \sqrt{\frac{\text{Altura} * \text{Peso}}{3600}}$$

Mediante transformación algebraica:

$$\ln SC = 0.5 \ln\left(\frac{\text{Altura}}{90}\right) + 0.5 \ln\left(\frac{\text{Peso}}{40}\right) \qquad (8)$$

La suma de tres funciones es la siguiente:

$$\begin{array}{ccccccc} f(u) & + & f(v) & + & f(w) & = & 0 \\ \downarrow & & \downarrow & & \downarrow & & \downarrow \end{array}$$

$$\ln SC - 0.5 \ln\left(\frac{\text{Altura}}{90}\right) - 0.5 \ln\left(\frac{\text{Peso}}{40}\right) = 0 \qquad (9)$$

En la Tabla 7.2 se muestra la hoja de cálculo utilizada en la creación del primer nomograma líneas paralelas para la determinación de la SC. Las tres primeras columnas corresponden a valores hipotéticos de peso, altura y SC (calculada con la fórmula de Mosteller) de pacientes. La asignación de las variables *u, v, w* es libre; en

este nomograma al *peso* se le asignó como variable *w* (columna 1), a la *altura* como variable *v* (columna 2) y la *SC* corresponde a la variable *u* (columna 3).

En las columnas 4, 5 y 6 se expresa el resultado de la función que le corresponde a cada variable de la ecuación 9:

$$f(u) = ln\ SC$$

$$f(v) = -0.5\, ln \frac{altura}{90}$$

$$f(w) = -0.5\, ln\left(\frac{peso}{40}\right)$$

Obtenidos los resultados de las tres funciones involucradas para las tres variables con valores hipotéticos, se realizó la aplicación del *modelo de construcción de determinantes* (Tabla 7.1) con el fin de obtener las 3 escalas paralelas que dan lugar al nomograma de SC.

Como ya se había mencionado, los valores del eje de las abscisas (***x***) son determinados por los *módulos funcionales* delta (δ_1 y δ_3) y los valores del eje de las ordenadas (***y***) por los mu (μ_1 y μ_3). La asignación de estos módulos es libre, depende de la apariencia que se desee para el nomograma, sólo se debe mantener la igualdad $\delta_1 * \mu_3 = \delta_3 * \mu_1$. En este caso, los módulos funcionales seleccionados fueron:

μ_1	δ_1	μ_3	δ_3
1	1	-1.25	-1.25

Las columnas 7, 9 y 11 de la Tabla 7.2 corresponden a valores de *x* para cada función (δ_1, 0 y δ_3). Las columnas 8, 10 y 12 son resultado del *modelo de construcción de determinantes* que le corresponde a cada función (Tabla 7.1), los cuales representan los valores de *y* para cada escala.

Tabla 7.2.
Hoja de cálculo empleada para crear el nomograma de SC

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
w	v	u	*f(w)*	*f(v)*	*f(u)*	X_{SC}	Y_{SC}	X_a	Y_a	X_p	Y_p
p	a	SC	*f(p)*	*f(a)*	*f(SC)*		$\mu_1 * f(u)$		$-\frac{\mu_1 * \mu_3}{\mu_1 + \mu_3} f(v)$		$\mu_3 * f(w)$
0.80	30	0.08	1.96	0.55	-2.51	-1	-2.51	0	-2.75	-1.25	-2.45
1.00	32	0.09	1.84	0.52	-2.36	-1	-2.36	0	-2.59	-1.25	-2.31
1.20	34	0.11	1.75	0.49	-2.24	-1	-2.24	0	-2.43	-1.25	-2.19
1.40	36	0.12	1.68	0.46	-2.13	-1	-2.13	0	-2.29	-1.25	-2.10
1.60	38	0.13	1.61	0.43	-2.04	-1	-2.04	0	-2.16	-1.25	-2.01
1.80	40	0.14	1.55	0.41	-1.96	-1	-1.96	0	-2.03	-1.25	-1.94
2.00	42	0.15	1.50	0.38	-1.88	-1	-1.88	0	-1.91	-1.25	-1.87
2.20	44	0.16	1.45	0.36	-1.81	-1	-1.81	0	-1.79	-1.25	-1.81
2.40	46	0.18	1.41	0.34	-1.74	-1	-1.74	0	-1.68	-1.25	-1.76
2.60	48	0.19	1.37	0.31	-1.68	-1	-1.68	0	-1.57	-1.25	-1.71
2.80	50	0.20	1.33	0.29	-1.62	-1	-1.62	0	-1.47	-1.25	-1.66
3.00	52	0.21	1.30	0.27	-1.57	-1	-1.57	0	-1.37	-1.25	-1.62
3.20	54	0.22	1.26	0.26	-1.52	-1	-1.52	0	-1.29	-1.25	-1.58
3.40	56	0.23	1.23	0.24	-1.47	-1	-1.47	0	-1.19	-1.25	-1.54

p: peso
a: altura
SC: superficie corporal
f(p): función de peso
f(a): función de altura
f(SC): función de superficie corporal
X_{SC}: valores de abscisas (*x*) para el eje de superficie corporal
Y_{SC}: valores de ordenadas (*y*) para el eje de superficie corporal
X_a: valores de abscisas (*x*) para el eje de altura
Y_a: valores de ordenadas (*y*) para el eje de altura
X_p: valores de abscisas (*x*) para el eje peso
Y_p: valores de ordenadas (*y*) para el eje de peso

La Figura 7.2 corresponde al nomograma generado para el cálculo de la SC de neonatos. Para utilizarlo se debe trazar una línea recta que asocie el peso y la altura del paciente; en la escala que representa la SC se puede leer directamente el resultado del cálculo correspondiente basado en la ecuación de Mosteller. En el ejemplo que se muestra en la Figura 7.2, a un paciente con un peso de 2 kg y altura de 44 cm, le corresponde una SC ≈ 0.156 m^2.

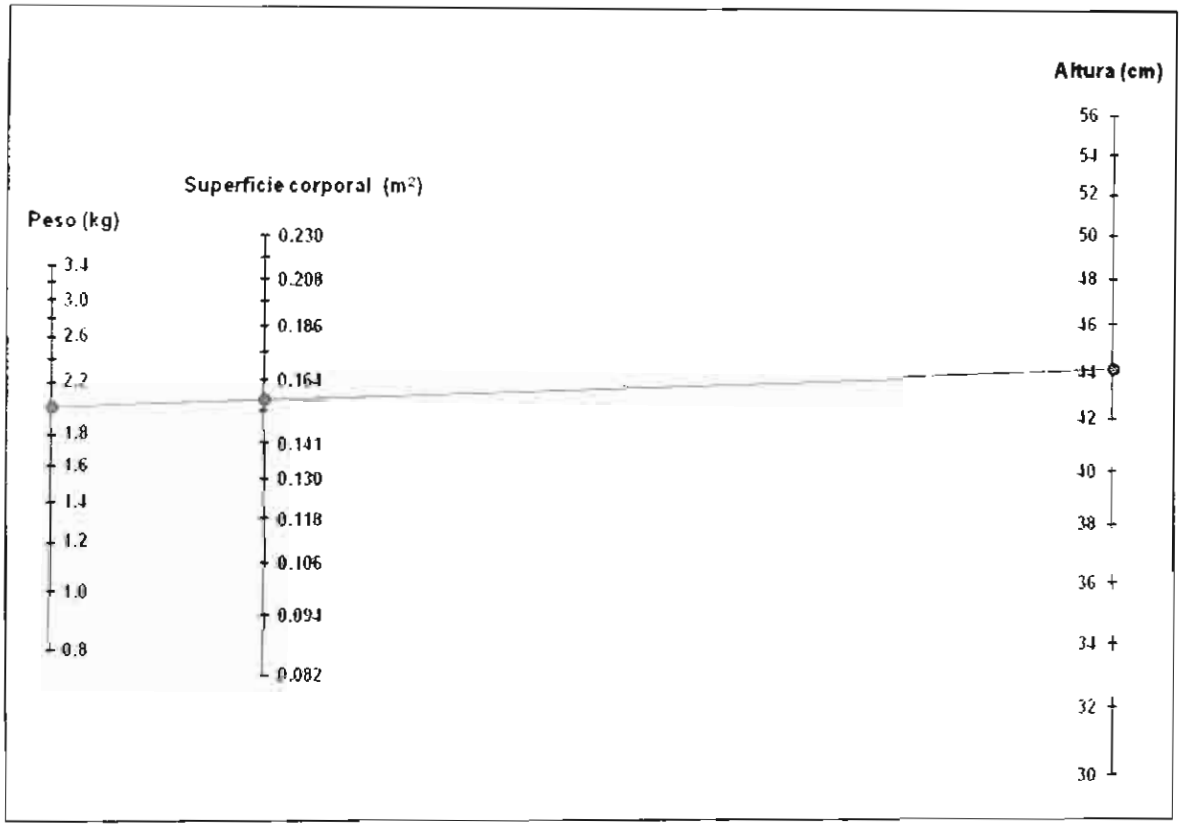


Figura 7.2. Nomograma para el cálculo de SC

7.1.2. CONSTRUCCIÓN DE NOMOGRAMA PARA DETERMINACIÓN DE LA DOSIS DE CEFEPIME

Una vez obtenido el nomograma para el cálculo de la SC, se procedió al desarrollo y acoplamiento del segundo nomograma que permite la determinación de la dosis de CFP en función de la ecuación 3.

Para el desarrollo de este nomograma de líneas paralelas fue necesario transformar la expresión de la ecuación 3 en la suma de tres funciones de acuerdo al siguiente proceso:

a) Sustitución de los parámetros Cl y Vd de la ecuación 3 por sus correspondientes descriptores indicados en las ecuaciones 4 y 5 procedentes del modelo farmacocinético poblacional desarrollado por Lima-Rogel y cols. (2008).

b) Dado que el Cl de CFP depende del Cl_{Cr} (ecuación 4), el valor de esta variable fue sustituido por la expresión indicada en la fórmula de Schwartz (ecuación 7), la cual incluye una constante (K) cuyo valor depende de la EG del neonato. Por ello fue necesario desarrollar dos nomogramas: uno para pacientes con EG de 25 a 35.6 semanas y otro para aquellos con EG de 36 a 42 semanas (nomograma A y nomograma B, respectivamente).

c) Realizadas las sustituciones indicadas y la simplificación algebraica pertinentes se obtuvo la siguiente expresión que corresponde a la suma de tres funciones:

$$\underset{\downarrow}{f(u)} + \underset{\downarrow}{f(v)} + \underset{\downarrow}{f(w)} = \underset{\downarrow}{0}$$

$$\ln SC + \ln\left[\frac{8(4.12)\left(1-e^{-(0.112)\left(\frac{altura}{Cr_S}\right)*12}\right)}{e^{-(0.112)\left(\frac{altura}{Cr_S}\right)*7.2}}\right] - \ln D = 0 \quad (10)$$

ln SC: logaritmo natural de superficie corporal
Cr_s: creatinina sérica
ln D: logaritmo natural de dosis

La construcción del nomograma para la dosificación de CFP se realizó empleando la misma metodología aplicada en el desarrollo del nomograma para el cálculo de la SC.

La Tabla 7.3 corresponde a la hoja de cálculo utilizada para la creación del nomograma para la dosificación de CFP. En las columnas 1, 2 y 3 se colocaron las variables involucradas en la ecuación 10: *SC* (*u*), la relación *altura/creatinina* (*v*) y la *dosis de CFP* (*w*), respectivamente. Los valores de la columna 1 son los mismos que se usaron para la SC del primer nomograma; los valores indicados en la columna 2

correspondiente a la relación *altura/creatinina* son hipotéticos y los valores de dosis de CFP indicados en la columna 3 se establecieron en función del rango de dosis de CFP factibles de ser aplicadas a población neonatal.

En las columnas 4, 5 y 6 se expresa el resultado de la función que le corresponde a cada variable de la ecuación 10:

$$f(u) = \ln SC$$

$$f(v) = \ln\left[\frac{8(4.12)\left(1 - e^{-(0.112)\left(\frac{altura}{Cr_S}\right)*12}\right)}{e^{-(0.112)\left(\frac{altura}{Cr_s}\right)*7.2}}\right]$$

$$f(w) = -\ln D$$

ln SC: logaritmo natural de superficie corporal
Cr_s: creatinina sérica
ln D: logaritmo natural de dosis

Para este nomograma los módulos funcionales aplicados en el *modelo de construcción de determinantes* fueron los siguientes:

μ_1	δ_1	μ_3	δ_3
1	0.75	0.80	0.60

Las columnas 7, 9 y 11 de la Tabla 7.3 corresponden a los valores de ***x*** para cada función (δ_1, 0 y δ_3). Las columnas 8, 10 y 12 muestran los resultados del *modelo*

de construcción de determinantes (Tabla 7.1) que le corresponde a cada función, los cuales a su vez representan los valores de ***y*** para cada escala.

Tabla 7.3.

Hoja de cálculo para el desarrollo del segundo nomograma correspondiente a la determinación de dosis de CFP

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
u	v	w	*f(u)*	*f(v)*	*f(w)*	X_{SC}	Y_{SC}	$X_{a/Cr}$	$Y_{a/Cr}$	X_{dosis}	Y_{dosis}
SC	a/Cr	dosis	*f(SC)*	*f(a/Cr)*	*f(dosis)*		$\mu_1 * f(u)$		$\frac{\mu_1 * \mu_3}{\mu_1 + \mu_3} f(v)$		$\mu_3 * f(w)$
0.08	15	4	-2.51	4.10	-1.39	-1	-2.51	-0.25	-1.81	0.35	-1.11
0.09	45	8	-2.36	4.30	-2.08	-1	-2.36	-0.25	-1.92	0.35	-1.66
0.11	75	12	-2.24	4.49	-2.48	-1	-2.24	-0.25	-2.00	0.35	-1.99
0.12	105	16	-2.13	4.67	-2.77	-1	-2.13	-0.25	-2.08	0.35	-2.22
0.13	135	20	-2.04	4.84	-3.00	-1	-2.04	-0.25	-2.15	0.35	-2.40
0.14	165	24	-1.96	5.01	-3.18	-1	-1.96	-0.25	-2.22	0.35	-2.54
0.15	195	28	-1.88	5.17	-3.33	-1	-1.88	-0.25	-2.30	0.35	-2.67
0.16	225	32	-1.81	5.32	-3.47	-1	-1.81	-0.25	-2.36	0.35	-2.77
0.18	255	36	-1.74	5.47	-3.58	-1	-1.74	-0.25	-2.43	0.35	-2.87
0.19	285	40	-1.68	5.62	-3.69	-1	-1.68	-0.25	-2.50	0.35	-2.95
0.20	315	44	-1.62	5.77	-3.78	-1	-1.62	-0.25	-2.57	0.35	-3.03
0.21	345	48	-1.57	5.92	-3.87	-1	-1.57	-0.25	-2.63	0.35	-3.10
0.22	375	52	-1.52	6.07	-3.95	-1	-1.52	-0.25	-2.70	0.35	-3.16
0.23	405	56	-1.47	6.21	-4.03	-1	-1.47	-0.25	-2.76	0.35	-3.22

SC: superficie corporal
a/Cr: relación altura / creatinina
f(SC): función de superficie corporal
f(a/Cr): función de la relación altura / creatinina
f(dosis): función de dosis
X_{SC}: valores de abscisas (*x*) para el eje de superficie corporal
Y_{SC}: valores de ordenadas (*y*) para el eje de superficie corporal
$X_{a/Cr}$: valores de abscisas (*x*) para el eje de altura / creatinina
$Y_{a/Cr}$: valores de ordenadas (*y*) para el eje de altura / creatinina
X_{dosis}: valores de abscisas (*x*) para el eje de dosis
Y_{dosis}: valores de ordenadas (*y*) para el eje de dosis

La Figura 7.3 muestra el ***Nomograma A*** completo para dosificación de CFP en neonatos con EG entre 25 y 35.6 semanas, es el resultante de la fusión del nomograma realizado para el cálculo de la SC y el correspondiente para el cálculo de la dosis de CFP a partir de la SC del neonato.

Con este nomograma es posible determinar, de manera individualizada, la dosis de CFP adecuada a cada paciente en función de su peso (kg), altura (cm) y Cr_s(mg/dL).

El ejemplo que se muestra en la Figura 7.3 corresponde al cálculo de la dosis de CFP para un paciente con EG entre 25 y 35.6 semanas, peso de 2 kg, altura de 44 cm y Cr_s de 0.8 mg/dL. En primer lugar se obtiene la SC del paciente, trazando una línea recta que asocia el *peso* y la *altura* del neonato (línea azul). Posteriormente, a partir de la SC obtenida (≈ 0.156 m^2) se traza otra línea recta que una este valor de *SC* con el correspondiente a la relación *altura/creatinina* de paciente (en el ejemplo 44 cm/0.8 mg/dL = 55) en la respectiva escala. Esta línea recta se extrapola directamente hasta la escala correspondiente a la dosis del antibiótico (línea roja). La dosis de CFP indicada por el nomograma para un paciente con las características señaladas corresponde a 12 mg cada 12 horas.

La construcción del nomograma para la dosificación de CFP en neonatos con EG de 36 a 42 semanas (***Nomograma B***), se realizó siguiendo la misma metodología usada para el desarrollo del Nomograma A. La única variante aplicada corresponde al empleo de un valor de K de 0.44 en el cálculo del Cl_{Cr} mediante la fórmula de Schwartz (ecuación 7).

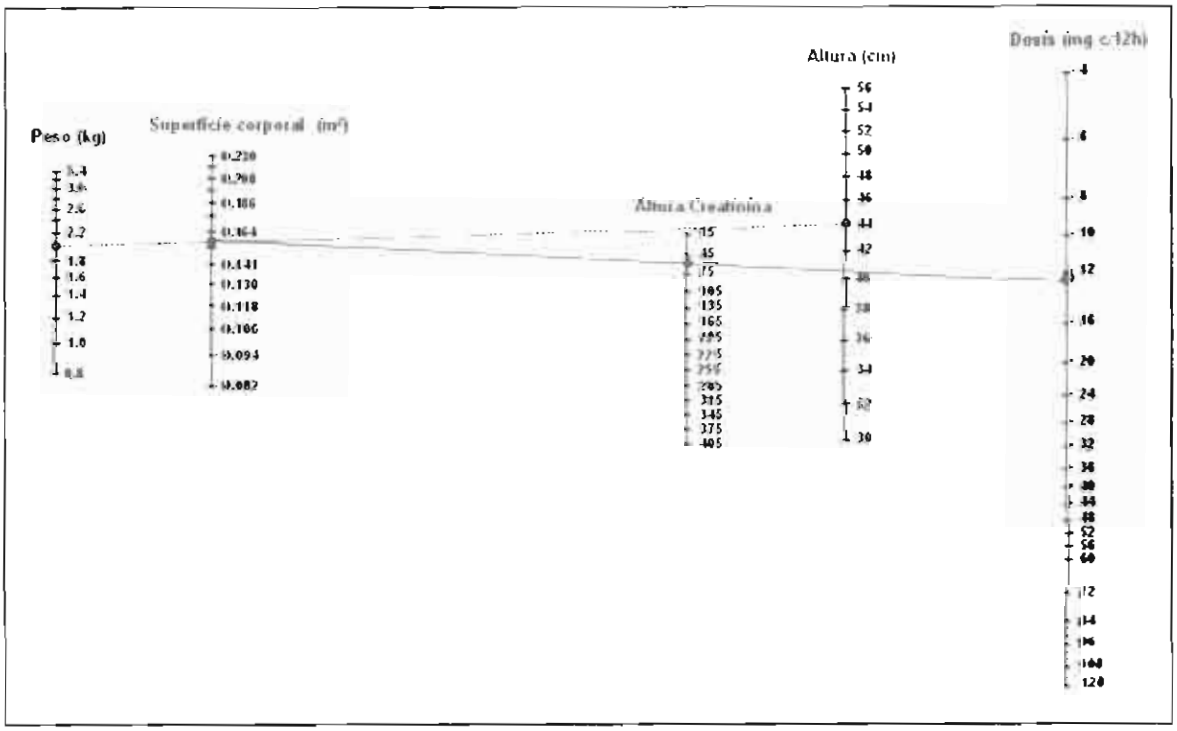


Figura 7.3. Nomograma A completo para la dosificación de CFP en neonatos con IN graves con EG de 25 a 35.6 semanas

7.2. ESTABLECIMIENTO DEL RANGO DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE CEFEPIME ÓPTIMO AL 60% DEL INTERVALO DE DOSIFICACIÓN CON FINES DE VALIDACIÓN DE NOMOGRAMAS

Los nomogramas elaborados permiten determinar la dosis de CFP necesaria para alcanzar una concentración del antibiótico de 8 µg/mL a las 7.2 horas postdosis (60% de ID de 12 horas). Sin embargo, con el fin de realizar la validación de los nomogramas fue necesario establecer un rango de concentraciones plasmáticas factibles de ser alcanzadas a las 7.2 horas postdosis como consecuencia de la amplia variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos Vd y Cl de CFP observada en neonatos con IN graves.

La magnitud de la variabilidad para cada uno de estos parámetros, establecida en el modelo farmacocinético poblacional desarrollado por Lima-Rogel y cols. (2008), es la siguiente:

$CV_{Vd} = 40\%$ $CV_{Cl} = 37\%$

La determinación de dicho rango de concentraciones de CFP se basó en la aplicación de todas las posibles combinaciones de Vd y Cl de acuerdo a la variabilidad de estos parámetros en neonatos asumiendo que:

- Los valores de Vd y Cl que caracterizan el comportamiento farmacocinético de CFP de acuerdo al modelo poblacional de este antibiótico son 0.54 L y 0.10 L/h, respectivamente (Lima-Rogel y cols., 2008).

- La Cmax al término de la perfusión será de 50 µg/mL con la finalidad de minimizar el riesgo de sobredosificación en el paciente.

- La Cmin al final del ID será de 2 µg/mL que corresponde a la CMI para la mayoría de los patógenos gramnegativos.

En ambas situaciones se aplicó la siguiente ecuación (Winter 1994):

$$\ln C_t = \ln C - \left(\frac{Cl}{Vd}\right) t \qquad (11)$$

Donde:

ln C_t y ln C = Logaritmo natural de la concentración de CFP en dos tiempos específicos correspondientes a la etapa de eliminación del antibiótico.

Cl = Aclaramiento de CFP

Vd = Volumen de distribución de CFP

t = Tiempo transcurrido entre la concentración C y C_t.

El análisis realizado dio por resultado un amplio número de concentraciones factibles de ser alcanzadas a las 7.2 horas postdosis en función de la Cmax y Cmin establecidas como límites y de las posibles combinaciones en los valores de Vd y Cl.

El rango de concentraciones óptimas al 60% del ID se estableció seleccionado los siguientes valores extremos:

- Extremo inferior del rango: concentración promedio a las 7.2 horas postdosis cuando Cmin es de 2 µg/mL = **5 µg/mL**

- Extremo superior del rango: concentración promedio a las 7.2 horas postdosis cuando Cmax es de 50 µg/mL = **17 µg/mL**

Por lo tanto, para la validación de los nomogramas se estableció que:

✓ *La dosis de CFP indicada por un nomograma es adecuada en el neonato cuando las concentraciones plasmáticas alcanzadas del antibiótico estén comprendidas entre 5 y 17 µg/mL al momento de cumplirse el 60% del ID (7.2 horas postdosis).*

7.3. IMPLEMENTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME

7.3.1. IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Para el desarrollo de este trabajo fue preciso contar con un método analítico capaz de determinar en forma precisa y confiable las concentraciones plasmáticas de CFP en los neonatos que ingresaron al estudio. Para ello, se implementó y validó un micrométodo para la cuantificación de CFP en plasma por cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa desarrollado por Medina y cols. (2006). La implementación se realizó en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, lugar donde se realizó la parte experimental del presente estudio. La Figura 7.4 muestra la secuencia del método analítico para la cuantificación de CFP en plasma.

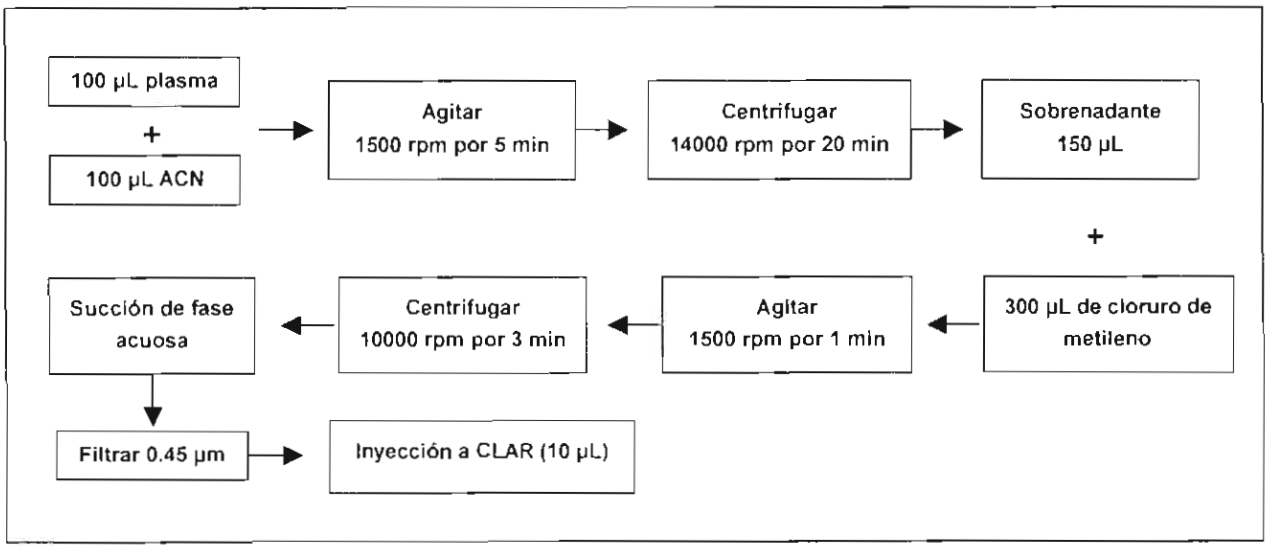


Figura 7.4. Secuencia del micrométodo analítico para la cuantificación de CFP en plasma por cromatografía de líquidos

La implementación y validación de este micrométodo se realizó en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución Waters® el cual cuenta con desgasificador, bomba binaria de flujo continuo Waters® modelo 1525, detector UV-Vis Waters®

modelo 2487 (lecturas realizadas a 254 nm), autoinyector Waters® serie 717-Plus, columna Symmetry C18 de 3.0 x 150 mm empacada con ODS con tamaño de partícula de 3.5 mm de diámetro y software Breeze V 3.2 para el procesamiento de datos. La fase móvil fue de buffer de acetato de amonio 20 mM, pH= 4 y acetonitrilo (93:7) con flujo isocrático de 0.35 mL/min.

7.3.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

De acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998 (Secretaría de Salud 1998), la validación del método analítico para la cuantificación de CFP en plasma se realizó en función de los siguientes parámetros:

- Selectividad
- Linealidad
- Recuperación absoluta
- Precisión (repetibilidad y reproducibilidad)
- Exactitud
- Límite de cuantificación
- Límite de detección

En el presente trabajo no se realizó el estudio de estabilidad del antibiótico en condiciones de almacenamiento y ciclos de congelación y descongelación, debido a que este análisis fue realizado por Medina y cols. (2006), quienes no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración del fármaco (p>0.05) al analizar muestras de plasma adicionada de CFP almacenadas durante 30 días a -80° C y al someterlas a dos ciclos de congelación y descongelación a dicha temperatura.

7.3.2.1. SELECTIVIDAD

La selectividad del método consiste en asegurar que no existen interferencias entre el compuesto a cuantificar y otros compuestos relacionados que pudieran estar presentes en la muestra a analizar.

Para demostrar la selectividad del método se preparó una mezclas de plasmas heparinizados procedentes de 6 sujetos sanos. Se comparó el cromatograma del plasma libre de fármacos frente al cromatograma del plasma adicionado con CFP para comprobar la ausencia de interferencias en el tiempo de retención de este antibiótico. Paralelamente se determinó la selectividad del método en presencia de otros fármacos que usualmente son administrados en forma concomitante con CFP en la UCIN del HCIMP, como son: cisaprida, aminofilina, ampicilina, vancomicina, ranitidina, dopamina, paracetamol, digoxina, clindamicina y omeprazol.

7.3.2.2. LINEALIDAD

Para la evaluación de la linealidad de un método analítico es fundamental que el intervalo de concentraciones de la curva de calibración incluya al menos 5 concentraciones distintas del fármaco, de tal manera que se establezca una relación matemática entre éstas y la variable de respuesta medida, en este caso, el ABC de los picos cromatográficos. Esta relación debe ser continua y reproducible a lo largo del rango.

Para la determinación de la linealidad del método cromatográfico se analizaron por quintuplicado cada uno de los siete estándares que conforman la curva de calibración de CFP en plasma (rango de concentraciones entre 1 y 50 µg/mL), tras aplicar el correspondiente método de extracción. Las concentraciones de los estándares utilizados fueron las siguientes: 1, 5, 10, 20, 30, 40 y 50 µg/mL.

7.3.2.3. RECUPERACIÓN ABSOLUTA

El proceso de extracción del antibiótico a partir de plasma fue evaluado en términos de porcentaje de recobro al analizar por triplicado estándares de CFP con concentraciones baja, media y alta, dentro del rango de la curva de calibración, para lo cual se eligieron las concentraciones de 7, 25 y 45 µg/mL de CFP en plasma. Cada nivel de concentración en plasma fue comparado con los resultados del análisis de soluciones

estándar del fármaco en agua a las mismas concentraciones del fármaco en agua para estimar la respectiva concentración recuperada. El porcentaje de esta razón no necesariamente debe alcanzar el 100%, pero debe ser reproducible en cada nivel de concentración dentro del rango.

7.3.2.4. PRECISIÓN

La precisión del método analítico se establece en función del grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestras del producto y se evalúa mediante la determinación de la repetibilidad y de la reproducibilidad intralaboratorio. Estadísticamente se puede definir como la distribución de los valores analíticos individuales alrededor de un valor medio y generalmente se expresa como la desviación estándar o desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de una serie de mediciones.

7.3.2.4.1. REPETIBILIDAD

Bajo este concepto se mide la precisión de un método efectuado en las mismas condiciones, sobre la misma muestra, por un mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos aparatos y reactivos y en el curso de la misma serie de análisis efectuados, generalmente, en un corto intervalo de tiempo

Para la determinación de la repetibilidad del método analítico se analizó en un mismo día por quintuplicado, un mínimo de tres concentraciones conocidas: baja, media y alta de CFP en plasma. Dado que estas concentraciones deben ser diferentes a las correspondientes a la curva de calibración pero estar incluidas en ese rango, en este ensayo se emplearon estándares de 7, 25 y 45 µg/mL de CFP en plasma. El coeficiente de variación no deberá ser mayor que el 15%.

7.3.2.4.2. REPRODUCIBILIDAD

Es la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas o analistas. Para evaluar la reproducibilidad del método analítico se analizaron por duplicado durante tres días consecutivos las mismas concentraciones plasmáticas de CFP referidas al estudio de repetibilidad. Con los resultados obtenidos se evaluó el grado de dispersión de los resultados a través del cálculo del coeficiente de variación el cual no debe ser mayor del 15%.

7.3.2.5. EXACTITUD

En este concepto se indica la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximos posibles al valor verdadero. La exactitud se determina realizando réplicas de análisis con muestras que contienen cantidades conocidas del analito; en este caso, se evaluó la exactitud del método a partir del valor promedio de las determinaciones en cada nivel de concentración de los datos de repetibilidad y reproducibilidad el cual debe estar comprendido en el rango de ± 15% del valor nominal de la concentración de CFP.

7.3.2.6. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

Corresponde a la concentración más baja del compuesto que puede cuantificarse bajo las condiciones experimentales establecidas, cumpliendo con la precisión y exactitud establecidas en el método.

La determinación del límite de cuantificación (LC) se basa en la aplicación de la pendiente y la desviación estándar de la ordenada al origen correspondiente a la recta de regresión de la curva de calibración en la siguiente fórmula (García y cols., 2002):

$$LC = 10 \frac{\text{Desviación estándar de la ordenada al origen}}{\text{Promedio de la pendiente de la curva de calibración}}$$

Para la determinación de LC se utilizaron los resultados correspondientes a las curvas de calibración empleadas en el estudio de linealidad del método analítico.

7.3.2.7. LÍMITE DE DETECCIÓN

El límite de detección (LD) es la menor cantidad (o concentración) de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones experimentales establecidas. El límite de detección dependerá de la variación de las mediciones del blanco (ruido de fondo) y de la sensibilidad del método analítico.

En la determinación de LD se emplearon los valores de la pendiente y de la desviación estándar de la ordenada al origen de la recta de regresión promedio correspondiente a las curvas de calibración empleadas en el estudio de linealidad del método, los cuales se aplicaron en la fórmula siguiente (García y cols., 2002):

$$LD = 3.3 \frac{\text{Desviación estándar de la ordenada al origen}}{\text{Promedio de la pendiente de la curva de calibración}}$$

7.4. APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS

La aplicación de los nomogramas para el establecimiento de la dosis de CFP a ser administrada a neonatos por perfusión intermitente en un tiempo de 30 minutos con

intervalos de dosificación de 12 horas, se realizó en RN´s ingresados en la UCIN del HCIMP seleccionados en función de los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

Criterios de inclusión

I. Pacientes RN´s con sepsis neonatal tardía, sepsis nosocomial e infecciones nosocomiales, incluyendo neumonía, menores de 28 días de vida extrauterina y sin meningitis, corroborada con punción lumbar normal.

Para realizar el diagnóstico de sepsis se utilizaron las definiciones establecidas por el consenso del Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (ACCP/SCCM) de los estadios de sepsis adaptados a neonatos. De acuerdo a lo referido se define como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) la presencia de dos o más de las siguientes evidencias (Martín y Reinosa, 2005; Mancilla, 2005):

a) Fiebre o hipotermia: Temperatura corporal > 38° C o < 36° C
b) Frecuencia cardíaca > 160 latidos por minuto
c) Frecuencia respiratória > 60 ventilaciones por minuto
d) Leucocitosis > 20000/µL; leucopenia < 5000/µL o > 10% de neutrófilos en banda

Se considera sepsis clínica la presencia de SRIS más evidencia clínica de un foco infeccioso; se incluyeron en este estudio neonatos diagnosticados con criterios clínicos con o sin hemocultivo positivo.

II. Pacientes tanto de término como prematuros, de cualquier EG, dado que no se han demostrado diferencias significativas en la farmacocinética de CFP según la EG del neonato (Capparrelli y cols., 2005).

III. Consentimiento informado por parte de la madre o el padre del paciente.

Criterios de exclusión

I. Hipersensibilidad a betalactámicos
II. Infección a nivel de SNC
III. Anemia (hematocrito menor de 35%)
V. Peso menor a 850 g (peso por debajo del cual el volumen de muestreo sanguíneo es mayor al 2% del volumen sanguíneo total, tomando en cuenta un volumen sanguíneo de 85 mL por kilo de peso) (Secretaría de Salud, 1984).

Criterios de eliminación

I. Manifestación de reacción adversa tras la administración de CFP
II. Cambio de esquema de tratamiento antes de realizar el muestreo sanguíneo.

A cada paciente que cumplió con los criterios de inclusión al estudio se le asignó en forma individualizada y mediante la aplicación de los nomogramas desarrollados, la dosis de CFP a ser administrada cada 12 horas por infusión intermitente.

7.5. DETERMINACIÓN ANALÍTICA E INTERPRETACIÓN FARMACOCINÉTICA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME EN NEONATOS INGRESADOS AL ESTUDIO

La toma de muestras sanguíneas se realizó durante la aplicación de la tercera dosis de CFP, lo cual proporciona, de manera más inmediata, información sobre la posible respuesta al antibiótico con respecto a la evaluación clínica que se establece a las 48 horas del inicio del tratamiento. La recolección de la muestras se realizó en "microtainer" heparinizado (capacidad 500 µL) a los siguientes tiempos: predosis (antes de aplicar la tercera dosis de CFP), 1 y 6 horas postdosis (después de iniciada la

administración de la tercera dosis de CFP). La cuantificación de CFP se realizó mediante la técnica cromatográfica implementada y validada previamente.

Como se indicó con anterioridad, se asumió que un paciente estaba adecuadamente dosificado si la concentración plasmática de CFP al 60% el ID (7.2 h postdosis), obtenida por simulación, se encontraba entre 5 y 17 µg/mL.

Los pacientes que en dicho tiempo tuvieron concentraciones plasmáticas de CFP superiores o inferiores al rango señalado, se consideraron que estaban sobre- o infradosificados, respectivamente, y en estos casos se realizó el ajuste de la dosis de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos de CFP de cada paciente obtenidos mediante estimación bayesiana.

El análisis farmacocinético se realizó con el programa computacional PKS, el cual permitió determinar los parámetros farmacocinéticos de CFP (Vd, Cl, $t_{1/2}$, K) en cada paciente mediante ajuste bayesiano. Para ello se utilizaron las concentraciones plasmáticas del antibiótico determinadas por cromatografía en cada uno de los tiempos de muestreo, las cuales se asociaron posteriormente con los valores de los parámetros farmacocinéticos poblacionales (Cl y Vd) de CFP descritos en el modelo de Lima-Rogel y cols. (2008), y que fueron previamente incorporados al menú de modelos poblacionales de dicho programa.

Los parámetros farmacocinéticos de CFP obtenidos mediante ajuste bayesiano en cada paciente se emplearon para realizar una simulación de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo de este antibiótico durante el ID completo (12 horas), lo cual permite conocer la concentración de CFP a cualquier tiempo dentro de dicho intervalo.

Así, la simulación de la evolución de las concentraciones de CFP y la determinación de las concentración de este antibiótico al 60% del ID de 12 horas se basó en tres aspectos fundamentales; a) el régimen de dosificación establecido por el nomograma para el paciente, b) las concentraciones plasmáticas de CFP determinadas

a los diferentes tiempos de muestreo y c) los valores Cl y Vd de CFP establecidos por el modelo farmacocinético poblacional en función de la SC y Cl_{Cr} de cada paciente.

Cuando la concentración de CFP a las 7.2 horas postdosis se localizó dentro del intervalo 5 - 17 µg/mL se consideró que el paciente estuvo *adecuadamente dosificado* y se continuó con el mismo régimen de dosificación hasta concluir el tratamiento, siempre y cuando no se presentara cambios el funcionamiento renal del neonato.

En caso contrario, con el programa PKS se realizó el ajuste en la dosificación de CFP en el neonato en función los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante estimación bayesiana y considerando la función renal del paciente en el momento del ajuste de dosis basada en su Cr_S. Esto último es importante debido a que CFP es un fármaco que se elimina principalmente por vía renal por lo que las concentraciones plasmáticas de esta cefalosporina en el neonato fluctúan de acuerdo a los cambios en el Cl_{Cr} del paciente. Se consideró necesario realizar una monitorización adicional de las concentraciones mínimas de CFP posteriores a la administración de la dosis ajustada para asegurar que el ajuste de dosis fue el adecuado.

7.6. VALIDACIÓN DE LA APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS

7.6.1 COMPARACIÓN DE PROPORCIONES DE PACIENTES ADECUADA E INADECUADAMENTE DOSIFICADOS CON LOS NOMOGRAMAS

La validación de los nomogramas se realizó determinando el número de pacientes dosificados *adecuada o inadecuadamente* al aplicar la dosis de CFP establecida. La proporción de pacientes cuyas concentraciones plasmáticas de CFP al 60% del ID estuvieron entre 5 y 17 µg/mL se comparó con la proporción de neonatos cuyas concentraciones del antibiótico se encontraban fuera de este rango mediante una prueba binomial.

7.6.2 COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME CON RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS ESTÁNDAR DE 30 mg/kg ESTABLECIDA EN NEOFAX®

Con el fin de comparar la eficacia en la aplicación de los nomogramas en la obtención de concentraciones de CFP adecuadas desde el punto de vista farmacodinámico con respecto a la aplicación de la dosis estándar de 30 mg/kg indicada en el Neofax® para RN´s con edad posnatal ≤ 28 días y con sepsis sin infección en el SNC, se realizó el análisis estadístico comparativo de la proporción de pacientes dosificados adecuadamente con ambas estrategias; la información correspondiente a la aplicación de la dosis estándar de CFP se obtuvo a partir de un trabajo de investigación realizado previamente por Mejía (2008) en la UCIN del HCIMP cuyo objetivo fue validar la dosis de 30 mg/kg de CFP establecida en Neofax ®. Dichas proporciones se compararon estadísticamente mediante una prueba de chi-cuadrada.

7.7. ESTIMACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CEFEPIME EN NEONATOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

A fin de establecer el comportamiento farmacocinético de CFP en los neonatos incluidos en este estudio y realizar la comparación de los parámetros obtenidos con respecto a los publicados en otros trabajos realizados con este mismo antibiótico en población neonatal, se llevó a cabo la determinación de los parámetros farmacocinéticos correspondientes a este fármaco mediante la utilización del programa computacional WinNonlin versión 4.0, asumiendo un modelo monocompartimental abierto con eliminación de primer orden. Para la realización de este análisis se empleó la siguiente información: dosis de CFP administrada a cada paciente cada 12 horas, tiempo de la infusión del fármaco y concentraciones de CFP determinadas a cada tiempo de muestreo.

7.8 MANEJO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La construcción de los nomogramas y la obtención de las estadísticas descriptivas de los datos obtenidos para la validación del método analítico fueron realizadas en el programa Excel (Microsoft, Redmond, WA, EUA).

Como parte de los objetivos planteados en este estudio, se realizó una comparación de proporciones de pacientes *adecuada* e *inadecuadamente dosificados* con la aplicación de los nomogramas de CFP mediante una prueba binomial. Asimismo se realizó la comparación de eficacia en la dosificación de CFP con 2 estrategias: a) aplicación de los nomogramas creados en el presente trabajo y b) administración de dosis estándar de 30 mg/kg establecida en Neofax® reportadas en el trabajo de Mejía y cols. (2008); este análisis se efectuó mediante una prueba de chi cuadrada.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para detectar las probabilidades de ocurrencia de la *dosificación inadecuada* como respuesta a las características propias de los pacientes. Las variables independientes o regresoras fueron: sexo, peso (categorizado como: $\leq$ 2.3 y > 2.3 kg), altura, SC, Cr_s, EP, EG (categorizada como: 25 a 35.6 y 36 a 42 semanas), presencia de insuficiencia renal y comedicación con clindamicina, bromuro de ipratropio, aminofilina y omeprazol.

Los análisis estadísticos comparativos y la significación de los ajustes lineales y no-lineales se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA). Valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

La determinación de los parámetros farmacocinéticos de CFP (Vd, Cl, $t_{1/2}$, K) de cada paciente por ajuste bayesiano se realizó con el programa PKS versión 1.10 (Pharmacokinetics System, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) con el fin de realizar la simulación de las siguientes concentraciones plasmáticas: Cmin, Cmax y la concentración al 60% del intervalo de dosificación. Para el ajuste bayesiano se

utilizaron las concentraciones plasmáticas del antibiótico en cada uno de los tiempos de muestreo, las que se asociaron con los valores de los parámetros (Cl y Vd) de CFP descritos en el modelo de Lima-Rogel y cols. (2008).

Con el objetivo de comparar los parámetros farmacocinéticos de CFP (Cl, Vd, K, $t_{1/2}$, Cmax y ABC) de esta población con respecto a los reportados por otros autores, se realizó la determinación de dichos parámetros con el programa WinNonlin versión 4.0 (Pharsight, Mountain View, CA, EUA), mediante regresión no lineal y asumiendo un modelo monocompartimental abierto con eliminación de primer orden.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1. ELABORACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS

Se desarrollaron dos nomogramas para la dosificación de CFP en neonatos con IN graves de acuerdo a la técnica de "escalas paralelas" descrita previamente.

El nomograma **A**, mostrado en la Figura 8.1, fue diseñado para la dosificación de CFP en neonatos con EG de 25 a 35.6 semanas y el nomograma **B** (Figura 8.2) fue creado para su aplicación en pacientes con EG de 36 a 42 semanas. Como se indicó previamente, la diferencia fundamental entre ambos nomogramas consiste en el cálculo del Cl_{Cr} de acuerdo a la ecuación de Schwartz (ecuación 7) debido al empleo de una constante (K) que depende de la EG del paciente.

Los datos requeridos para la asignación de la dosis individualizada de CFP a un determinado paciente mediante la aplicación de los nomogramas son: edad gestacional, peso, altura y concentración de creatinina sérica.

Nomograma A
Cefepime
Neonatos con enfermedades nosocomiales graves (EG: 25 – 35.6 sem)

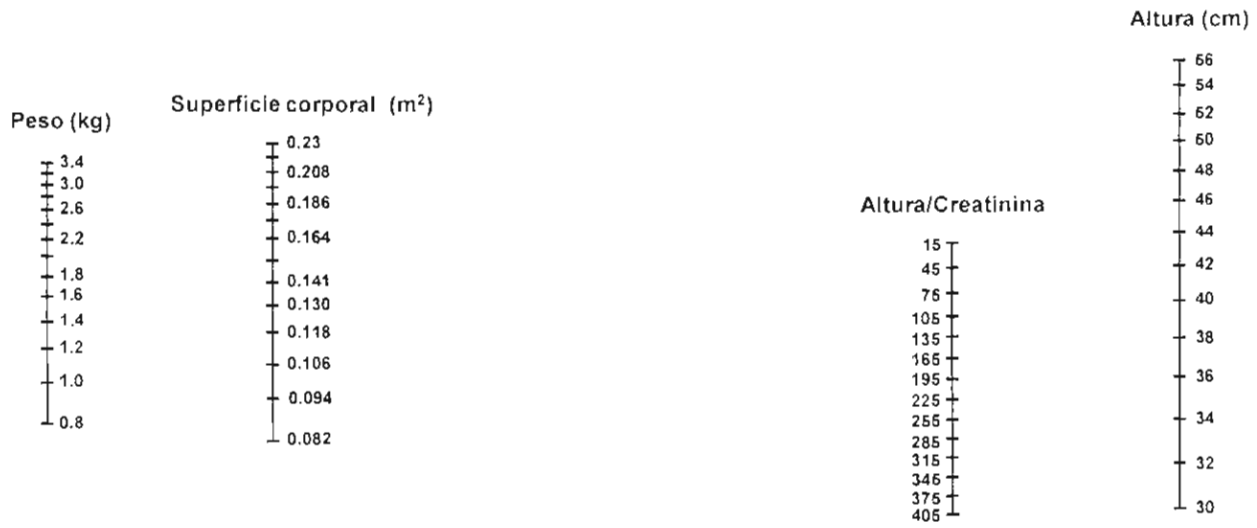


Figura 8.1 Nomograma A

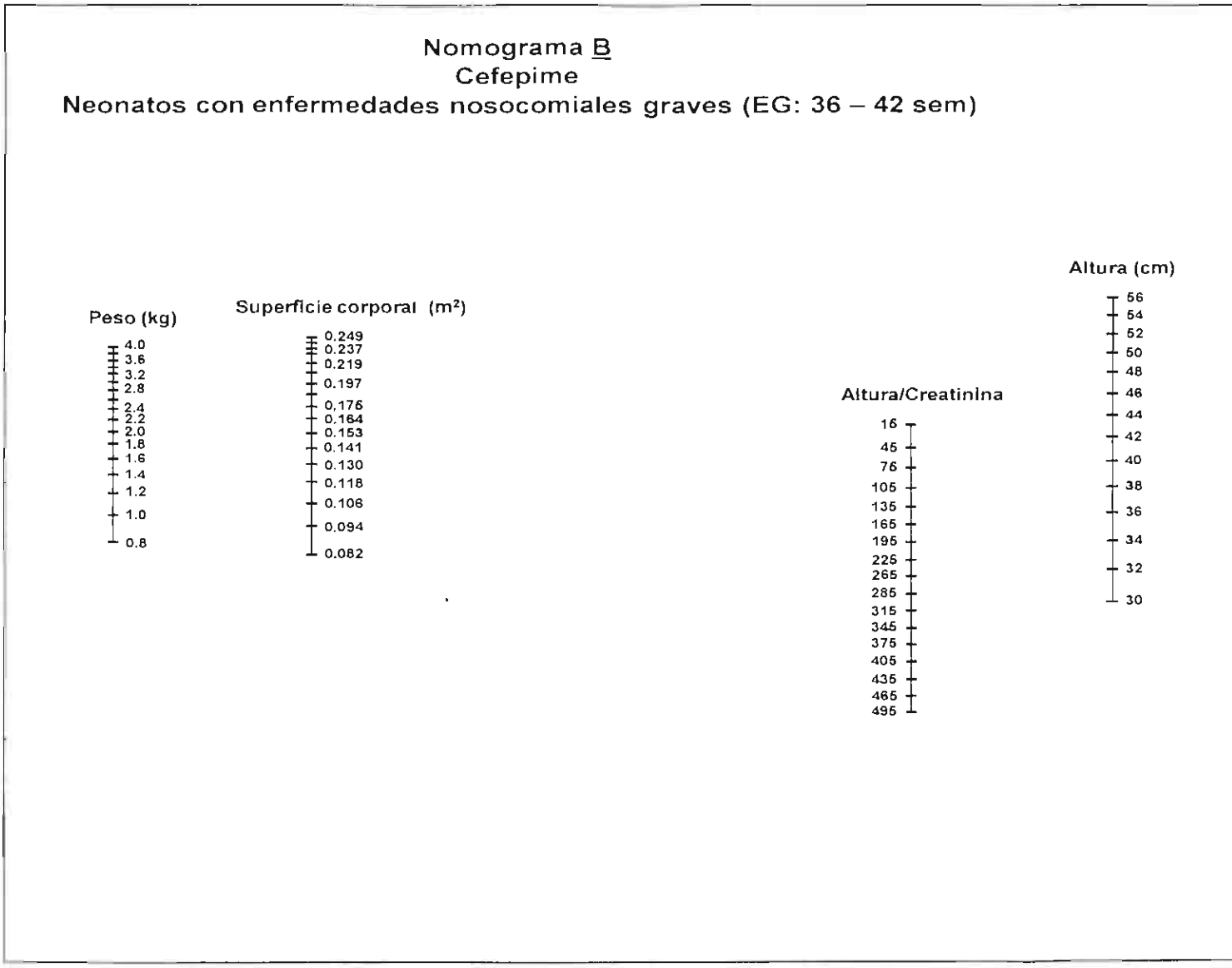


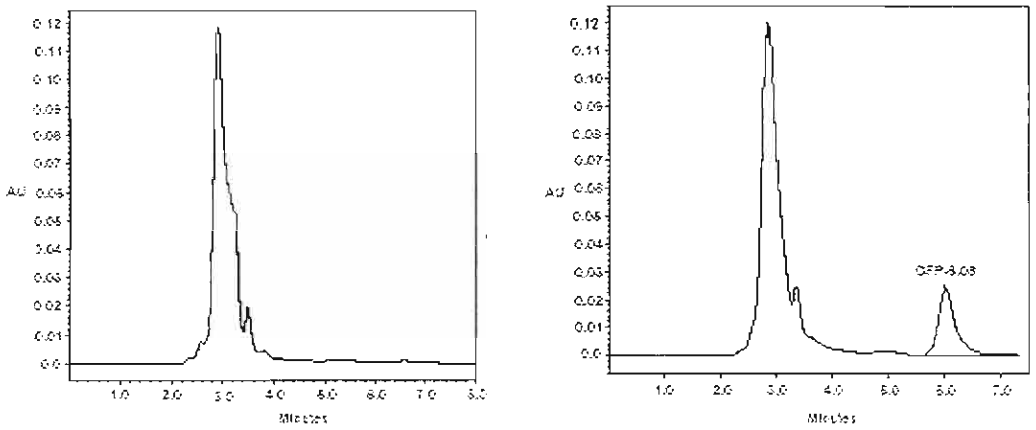
Figura 8.2 Nomograma B

8.2. IMPLEMENTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME

El método analítico empleado para el cuantificación de CFP en las muestras plasmáticas de los pacientes ingresados al estudio fue implementado y validado de acuerdo a los lineamientos establecidos en la NOM-177-SSA1-1998 (Secretaría de Salud, 1998) para determinar su selectividad, linealidad, recuperación absoluta, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), exactitud, límite de cuantificación y límite de detección.

8.2.1. SELECTIVIDAD

El micrométodo utilizado para la determinación de CFP en plasma demostró ser selectivo para este antibiótico al no observarse interferencias en su cuantificación en presencia de otros fármacos administrados concomitantemente en la UCIN del HCIMP. La Figura 8.3a muestra el cromatograma de una mezcla de plasmas de 4 voluntarios, y la Figura 8.3b corresponde al cromatograma de CFP en plasma. El tiempo de retención de CFP es de 6 minutos.



(a) (b)

Figura 8.3. (a) Cromatograma de mezcla de plasmas de voluntarios (n = 4), (b) Cromatograma de CFP en plasma

8.2.2. LINEALIDAD

La Tabla 8.1 muestra los resultados de las cinco curvas de calibración que forman parte de la curva promedio de CFP en plasma donde se realizó la interpolación de las concentraciones plasmáticas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 8.1.
Datos de las curvas de calibración de CFP

Concentración (µg/mL)	Área bajo la curva (µV*seg)				
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5
1	97340	95210	100800	99010	73700
5	358200	355600	370200	356600	356300
10	681300	673000	688700	611200	630500
20	1287000	1270000	1297000	1252000	1233000
30	1969000	1930000	1892000	1892000	1880000
40	2613000	2576000	2509000	2514000	2505000
50	3252000	3217000	3076000	3148000	3146000

La Figura 8.4 muestra la curva de calibración promedio, así como la ecuación que describe la línea recta y su correspondiente coeficiente de correlación y determinación. Se observa un comportamiento lineal entre la respuesta cromatográfica y la concentración de CFP de los estándares analizados en un rango de 1 a 50 µg/mL.

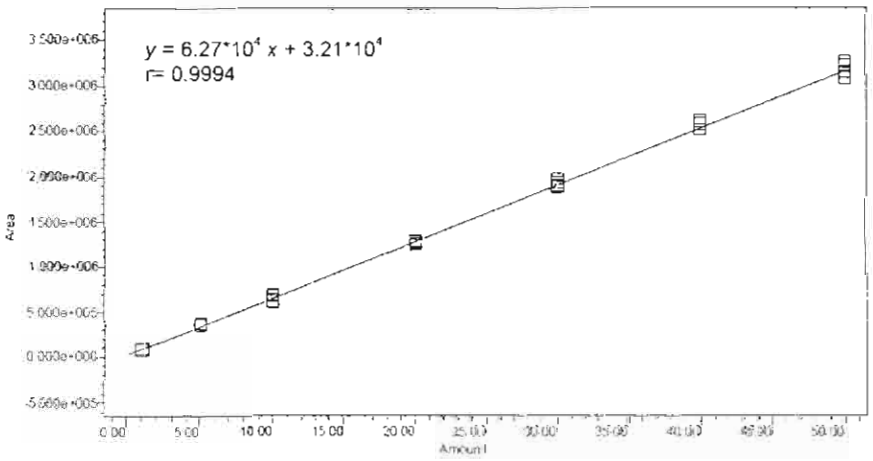


Figura 8.4. Curva de calibración promedio de CFP en plasma (n = 5)

8.2.3. RECUPERACIÓN ABSOLUTA

La recuperación absoluta del método cromatográfico se realizó analizando por triplicado tres controles con concentraciones conocidas de CFP en agua y plasma: baja (7 µg/mL), media (25 µg/mL) y alta (45 µg/mL). Los resultados del porcentaje de recobro se muestran en la Tabla 8.2.

El valor promedio del porcentaje de recobro para cada control fue de 98.34%, 96.57%, 99.69%, respectivamente. La recuperación absoluta en promedio fue de 98.2 ± 1.56% con un coeficiente de variación menor al 2.5%.

Tabla 8.2.
Resultados de los ensayos de recuperación de CFP en plasma

Repetición	7 µg/mL		% recobro	25 µg/mL		% recobro	45 µg/mL		% recobro
	A	P		A	P		A	P	
1	7.29	7.20	98.76	25.13	24.57	97.79	44.71	44.55	99.64
2	7.39	7.15	96.67	25.17	24.24	96.31	44.95	44.77	99.59
3	7.32	7.29	99.59	25.78	24.65	95.61	44.55	44.48	99.83
media			98.34			96.57			99.69
DE			1.51			1.11			0.13
%CV			1.53			1.15			0.13

A: concentración en agua
P: concentración en plasma
DE: desviación estándar
%CV: coeficiente de variación porcentual

8.2.4. PRECISIÓN

El método analítico demostró ser preciso al obtenerse un CV < 15% en el estudio correspondiente a las determinaciones de la repetibilidad y reproducibilidad del mismo, como se puede apreciar en las Tablas 8.3 y 8.4.

Tabla 8.3.
Resultados de los ensayos de repetibilidad de la determinación cromatográfica de CFP en plasma

Repetición	7 µg/mL	25 µg/mL	45 µg/mL
1	8.07	25.79	45.29
2	7.31	26.76	45.68
3	7.23	25.69	46.75
4	7.39	24.77	46.65
5	7.36	27.16	46.56
media	7.50	25.75	46.09
DE	0.38	0.81	0.72
%CV	5.13	3.15	1.57

DE: desviación estándar
%CV: coeficiente de variación porcentual

Tabla 8.4.
Resultados de los ensayos de reproducibilidad de la determinación cromatográfica de CFP en plasma

Día	Repetición	Concentración de CFP		
		7 µg/mL	25 µg/mL	45 µg/mL
1	1	8.07	25.47	45.29
	2	7.78	25.79	43.99
2	1	7.95	24.97	50.88
	2	7.17	25.02	48.04
3	1	8.21	27.26	45.69
	2	7.39	24.77	48.49
media		7.76	25.55	47.06
DE		0.40	0.92	2.53
%CV		5.22	3.59	5.38

DE: desviación estándar
%CV: coeficiente de variación porcentual

8.2.5. EXACTITUD

Se demostró que el método implementado para la cuantificación de CFP en plasma es exacto dado que el margen de error obtenido en al análisis de muestras que contienen cantidades conocidas de analito es menor al ± 15% respecto al valor nominal,

valor límite establecido en la NOM-177-SSA1-1998, los resultados de esta prueba se muestran en la Tabla 8.5.

Tabla 8.5.
Resultados del ensayo de exactitud del método cromatográfico para la determinación de CFP en plasma

Valor nominal (µg/mL)	Valor recuperado (µg/mL)	Variación (%)
Repetibilidad		
7	7.50	7.14
25	25.75	3.00
45	46.09	2.42
Reproducibilidad		
7	7.76	10.86
25	25.55	2.20
45	47.06	4.58

8.2.6. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

El LC del micrométodo analítico implementado para determinación de CFP en plasma por cromatografía fue de 1 µg/mL.

8.2.7. LÍMITE DE DETECCIÓN

El LD de CFP para método analítico implementado fue de 0.33 µg/mL.

Los resultados obtenidos en la validación del método analítico para la cuantificación de CFP en plasma por cromatografía de líquidos de alta resolución permiten afirmar que este método es lineal en un rango de concentraciones de 1 a 50 µg/mL de CFP en plasma, además es preciso, exacto y selectivo. Asimismo valida su aplicación en la cuantificación de esta cefalosporina en muestras plasmáticas con concentraciones ≥ 1 µg/mL de CFP.

8.3. APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS

En el desarrollo del presente trabajo ingresaron 32 pacientes neonatales con IN graves que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo clínico. La Tabla 8.6 muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 8.6.
Características de los neonatos con IN ingresados al estudio

Variables continuas	Media ± DE	Rango
Edad postnatal (días)	9.66 ± 5.25	4 - 23
Edad gestacional (semanas)	32.19 ± 3.62	27 - 41.10
Peso (kg)	1.55 ± 0.66	0.85 - 3.42
Altura (cm)	41.39 ± 5.20	33 - 53
Creatinina (mg/dL)	0.76 ± 0.42	0.32 - 2.71

Variables categóricas	No. de pacientes
Sexo (F/M)	9 / 23
Insuficiencia renal (S/N)	3 / 29
Comedicación:	
Clindamicina (S/N)	26 / 6
Bromuro de ipratropio (S/N)	18 / 14
Omeprazol (S/N)	19 / 13
Aminofilina (S/N)	16 / 16

DE: desviación estándar
F/M: femenino/masculino
S/N: Si /No

La dosificación de CFP a ser aplicada a cada neonato se determinó mediante la utilización de los nomogramas desarrollados. En la Tabla 8.7 se indican las dosis de CFP establecidas por los nomogramas para cada uno de los 32 pacientes incluidos en el estudio, así como las concentraciones plasmáticas de CFP determinadas en cada uno de los tiempos de muestreo y la correspondiente al 60% del ID.

Tabla 8.7.
Características, dosificación y concentraciones plasmáticas individuales de CFP de los neonatos incluidos en el estudio

No. Paciente	EG (sem)	Peso (kg)	Altura (cm)	Cr (mg/dL)	Dosis CFP (mg c/12h)	Dosis CFP (mg/kg)	Concentración plasmática de CFP (µg/mL)			
							A tiempo predosis	1 o 2 h postdosis	6 h postdosis	7.2 h postdosis (60% ID)
1	27.60	1.13	37.5	0.43	10	9	3.59	10.73	6.61	6 20
2	39.00	2.44	47	1.01	15	6	1.15	6.14	2.85	2 46
3	31.00	1.07	36	0.41	10	9	5.71	20.89	11.52	10.03
4	33.10	1.71	44	0.67	12	7	2.13	14.97	5.50	5.00
5	28.30	0.89	37	0.61	8	9	2.17	41.39	8.71	9.29
6	32 40	1.33	40	0.64	10	8	4.96	22.34	9.37	9.32
7	36.10	2.20	46	0.44	22	10	2.93	*	7.73	7.04
8	27.00	0.90	34	0.58	7	8	5.86	32.48	14.59	12.14
9	35.00	2.49	49	0.50	19	8	DLC	77.95	9.64	4 90
10	29.00	1.14	39	0.40	11	10	2.12	*	13.13	8.47
11	41.10	3.42	53	0.95	20	6	1.02	9.25	3.07	2.79
12	29.00	1.10	38	0.80	8	7	3.46	*	21.04	12.17
13	33 00	1.59	43	0.88	10	6	6.94	13.95	10.72	10.05
14	29 10	1.13	38.5	0.56	9	8	4.28	*	11.22	9.23
15	32.00	1 57	44	0.92	10	6	6.06	14.81	10.25	9.47
16	32 40	1.34	44	0.73	9	7	3.34	65.84	19 99	12.46
17	31.50	1.37	39	1.07	8	6	8.38	17.96	13 20	12.39
18	28.00	0.88	35	0.81	7	8	10.69	32 43	16 94	18.17
19	27.50	0.85	36	0 90	7	8	2.88	7.99	5 28	5.33
20	32.00	1.36	42	0.95	9	7	5.69	8.17	7.18	7.53
21	31 00	1.85	44	0.73	12	6	4.59	12.73	8.50	7.90
22	29.00	0.85	33	1.22	6	7	4.72	74.49	24.30	16.49
23	36.40	2.10	47	0.32	29	14	1.91	*	6.06	5.86
24	31.50	0.93	37	0.66	8	9	6.86	*	15.35	12.99
25	33.50	1.59	41	0.59	12	8	3.03	17.59	8.11	7.24
26	35 50	2.29	47	2.71	11	5	2.48	16.62	7 68	6 15
27	32.30	1 23	41	0.62	10	8	3.70	22.53	*	13.43
28	35.00	2.60	49	0.80	15	6	*	10.96	5.67	5 13
29	30.00	1.15	37.5	0.97	8	7	8.29	30.13	17.49	15.06
30	39.50	2.76	50	0.54	23	8	3.96	10.19	7.08	6.44
31	29.00	0.94	35	0.56	8	9	4.86	69.18	*	15.40
32	33.40	1.38	41	0.46	12	9	4.61	15.98	9.83	8.66

EG: edad gestacional
Cr: creatinina
ID: intervalo de dosificación
* Concentraciones no disponibles
DLC: concentración por debajo del LC del método analítico

En la Tabla 8.8 se indica la dosis media de CFP que se administró a los pacientes ingresados en el estudio.

Tabla 8.8.
Dosis de CFP promedio administrada a los pacientes ingresados al estudio

	Dosis (mg/kg)	Dosis (mg c/12h)
Media	7.71	11.72
Rango	5 - 14	6 - 29
DE	1.67	5.38

DE: desviación estándar

Se observa que la dosis media de CFP determinada mediante la aplicación de los nomogramas corresponde a 7.7 mg/kg que es aproximadamente el 25% de la dosis especificada en Neofax ® (30 mg/kg). Con esta considerable reducción de dosis, se presume la minimización del riesgo de sobredosificación y la aparición de efectos adversos por intoxicación en los pacientes neonatales. Paralelamente a estos beneficios, se obtiene un ahorro del 75% en los costos de tratamiento con este antibiótico en los pacientes ingresados en este estudio. El costo del vial de CFP con un contenido de 500 mg de CFP es de $140.00. Tomando en consideración que el tratamiento usual con este antibiótico en IN graves tiene una duración de 7 días, el costo global del tratamiento de los 32 pacientes de acuerdo a la dosis establecida en Neofax® sería de $5830.00; mediante el empleo del nomograma el costo global fue de $1470.00; esto supone un ahorro de $4360.00, que equivale a un 75% del costo del tratamiento estandarizado.

8.4. DETERMINACIÓN ANALÍTICA E INTERPRETACIÓN FARMACOCINÉTICA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CEFEPIME EN LOS NEONATOS INGRESADOS AL ESTUDIO

La recolección de muestras sanguíneas de los 15 primeros pacientes incluidos en el estudio se realizó en los tiempos de muestreo indicados en el protocolo de investigación (predosis, 1 y 6 horas postdosis) dado que el tiempo de perfusión de la dosis de CFP fue de 30 minutos. A partir del paciente ingresado con el número 16, el

segundo tiempo de muestreo se realizó a las 2 horas postdosis debido que se modificó el tiempo de perfusión del antibiótico a 1 hora.

En la Tabla 8.9 se indican las concentraciones plasmáticas de CFP determinadas en los diferentes tiempos de muestreo en los pacientes que ingresaron al estudio. Asimismo se muestra el valor de la concentración de CFP a las 7.2 horas postdosis (60% ID) la cual fue obtenida mediante simulación con estimación bayesiana realizada en el programa PKS. Esta tabla resume los valores medios, rango y desviación estándar de dichas concentraciones.

Tabla 8.9.
Valores medios de las concentraciones plasmáticas de CFP a cada tiempo de muestreo y al 60% del ID

	Concentración plasmática de CFP (µg/mL)			
	A tiempo predosis	**1 o 2 h postdosis**	**6 h postdosis**	**7.2 h postdosis 60% ID**
Media	4.41	26.07	10.62	9.22
Rango	1.02 - 10.69	6.14 - 77.95	2.85 - 24.30	2.46 - 18.17
DE	2.27	21.73	5.30	3.95

DE: desviación estándar
ID: intervalo de dosificación

8.5. VALIDACIÓN DE LA APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS

8.5.1. COMPARACIÓN DE PROPORCIONES DE PACIENTES ADECUADA E INADECUADAMENTE DOSIFICADOS CON LOS NOMOGRAMAS

Los resultados obtenidos muestran que 28 de los 32 pacientes incluidos en el estudio (87.5%) estuvieron *adecuadamente dosificados* después de administrarles la dosis de CFP indicada en el nomograma correspondiente a su EG, dado que en dichos

pacientes la concentración plasmática de este antibiótico al 60% del ID estuvo incluida en el rango de 5 a 17 μg/mL de CFP, establecido como óptimo con fines de validación de los nomogramas.

Mediante una prueba estadística binomial para la comparación de proporciones se demostró que la proporción de pacientes *dosificados adecuadamente* con CFP es significativamente mayor que la proporción correspondiente a los *dosificados inadecuadamente* con este antibiótico ($p < 0.001$).

El 72% de los neonatos incluidos en el estudio presentaron Cmin ≥ 2 μg/mL y Cmax ≤ 50 μg/mL de CFP en el ID de 12 horas, las cuales corresponden a las concentraciones límites, inferior y superior, utilizadas como referencia para el establecimiento del rango óptimo de concentración del antibiótico al 60% del ID. Estos corresponden al 78% de los neonatos *dosificados adecuadamente* con CFP usando nomogramas. El 22% restante corresponde a pacientes que, no obstante a tener Cmax y Cmin de CFP fuera de los límites establecidos, se considera que están bien dosificados por tener una concentración del antibiótico en el rango establecido como referencia de 5 a 17 μg/mL al 60% del ID.

A los 4 pacientes *dosificados inadecuadamente* al aplicar los nomogramas, se les realizó un ajuste de la dosis de CFP mediante la utilización del programa PKS. Se estableció que tres de estos pacientes (pacientes 2, 9 y 11 de la Tabla 8.2) estaban *infradosificados* al presentar concentraciones plasmáticas de CFP inferiores a 5 μg/mL a las 7.2 h postdosis. En estos neonatos se precisó el ajuste de la dosis debido a que presentaron cambios en la función renal en el transcurso de la aplicación de las tres primeras dosis del antibiótico. Solamente un paciente (paciente 18 de la Tabla 8.2) se consideró como *sobredosificado* al tener una concentración plasmática de CFP de 18.17 μg/mL al 60% del ID tras la aplicación de dosis de CFP de 7 mg cada12 horas.

La Tabla 8.10 muestra las dosis de CFP indicadas de manera inicial a los 4 neonatos *dosificados inadecuadamente* con los nomogramas, así como las nuevas dosis sugeridas tras el análisis de las muestras plasmáticas.

Tabla 8.10.
Dosis de CFP inicial y reajustada en los pacientes *dosificados inadecuadamente* al aplicar los nomogramas

Paciente	Dosis (mg c/12h)	Dosis (mg/kg)	Concentración plasmática de CFP (µg/mL)			
			A tiempo de predosis	1 o 2 h postdosis	6 h postdosis	7.2 h postdosis (60%ID)
2	15	6	1.15	6.14	2.85	2.46
2[a]	50	20	6.76	-	-	10.38
9	19	8	incuant	77.95	9.64	4.90
9[a]	32	13	-	-	-	-
11	20	6	1.02	9.25	3.07	2.79
11[a]	60	18	-	-	-	-
18	7	8	10.69	32.43	16.94	18.17
18[a]	3	3	-	-	-	-

[a]: datos correspondientes a la dosis ajustada de CFP
incuant: concentración incuantificable
ID: intervalo de dosificación
-: dato no disponible por falta de muestra plasmática

Con el fin de asegurar la eficacia de la nueva dosis de CFP asignada a los pacientes infra o sobredosificados, se consideró necesario realizar una monitorización adicional de las concentraciones mínimas de CFP posteriores a la administración de la dosis ajustada. Esto no se pudo realizar en tres de los neonatos *dosificados inadecuadamente* debido a que, por su condición crítica, habían sido sometidos a muestreos sanguíneos múltiples para la realización de diversos análisis clínicos. En el único paciente al que se le realizó la monitorización de los niveles plasmáticos de CFP posterior al ajuste de dosis, se demostró la eficacia de la nueva dosis ya que su aplicación permitió alcanzar una concentración plasmática de CFP de 10.4 µg/mL al 60% del ID.

Con los datos generados en esta etapa se realizó un análisis de regresión logística binaria con el fin de conocer la contribución de las variables independientes propias de los pacientes en el aumento o disminución de la probabilidad de que dichos pacientes fueron o no "*adecuadamente dosificados*".

La regresión logística se basa en asignar la probabilidad de ocurrencia del evento (*dosificación inadecuada con CFP)* a un cierto paciente, en función de las características que presentan los neonatos a los que, efectivamente, les ocurre o no este evento o suceso. A través de esta técnica estadística se pretende llegar a un modelo que explique la característica de *dosificación inadecuada* y su probabilidad a partir de cierto número de variables observadas en los pacientes incluidos en el estudio.

El análisis estadístico de regresión logística se realizó en el programa computacional SPSS® versión 13.0. Las variables continuas y categóricas independientes que se evaluaron mediante la regresión logística fueron: sexo, peso (≤ 2.3 y > 2.3 kg), altura, SC, Cr_s, edad postnatal, EG (25 a 35.6 y 36 a 42 semanas), presencia de insuficiencia renal, comedicación con clindamicina, bromuro de ipratropio, aminofilina y omeprazol.

La única variable que demostró tener una influencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) sobre la probabilidad de que un paciente sea *dosificado inadecuadamente* mediante la utilización de los nomogramas, fue el *peso del neonato* al ser categorizado en dos grupos: neonatos con peso ≤ 2.3 kg y neonatos con peso > a 2.3 kg.

El modelo de regresión logística que describe la influencia de esta variable sobre la "*dosificación inadecuada con CFP*" es el siguiente:

$$\text{Logit}(P) = \text{Ln}\frac{P}{1-P} = \beta_0 + \beta_1 x$$

$$\text{Logit}\left[P(\text{Dosificación inadecuada} = 1)\right] = \text{Ln}\frac{P\,(\text{Dosificación inadecuada})}{1-P\,(\text{Dosificación inadecuada})} = -3.258 + 3.664\,(\text{Peso} > 2.3\,\text{kg})$$

De acuerdo a este análisis estadístico el riesgo de estar *dosificado inadecuadamente* es 39 veces mayor para los pacientes con peso corporal > 2.3 kg ($p < 0.01$) ($e^{\beta 1} = e^{3.664} = 39$).

En la evaluación del ajuste del modelo se realizó la comparación de los pacientes dosificados *inadecuadamente* predichos frente a los observados; los resultados obtenidos indicaron que el modelo de regresión logística era adecuado al mostrar una *especificidad* de 93% y una *sensibilidad* de 75% en la predicción de los pacientes *dosificados inadecuadamente* (Aguayo, 2007). De manera global, el modelo de regresión clasificó correctamente el 90.6% de los pacientes considerando el *peso del neonato* categorizado en 2.3 kg como punto de corte.

Elmodelo farmacocinético de CFP descrito por Lima-Rogel y cols. (2008), en el cual se basó la creación de los nomogramas para la dosificación de este antibiótico, se incluyeron únicamente neonatos con peso corporal comprendido en el rango de 0.65 a 2.3 kg; esto puede explicar los resultados inadecuados obtenidos en la aplicación de estos nomogramas en pacientes con peso mayor a 2.3 kg, ya que 3 de los 5 pacientes con esta característica resultaron mal dosificados. Por lo anterior es importante señalar que la aplicabilidad de estos nomogramas debería estar limitada a neonatos con peso corporal comprendido en el rango de 0.85 a 2.3 kg, en tanto no se realice un estudio farmacocinético poblacional más amplio que incluya pacientes con peso superior a 2.3 kg. De cualquier forma, es recomendable realizar la monitorización de CFP para garantizar que las concentraciones plasmáticas de este antibiótico son las adecuadas desde el punto de vista farmacodinámico. Sería factible emplear el nomograma en pacientes con peso superior a 2.3 kg con la condición de realizar de manera obligada la monitorización de CFP.

La Tabla 8.11 muestra el resultado del seguimiento de la evolución clínica de los 32 neonatos incluidos en el estudio. Como se puede observar, de los 28 pacientes que recibieron dosificación adecuada de CFP el 64% tuvieron evolución clínica favorable. Al 36% restante de los pacientes se les cambió el esquema de tratamiento antibiótico

antes de concluir la terapia con CFP al observarse en el hemocultivo el desarrollo de hongos y levaduras, bacterias resistentes a CFP o microorganismos con mayor sensibilidad a otros antibióticos.

Estos resultados muestran que la terapia con CFP, de acuerdo a los regímenes de dosificación establecidos por los nomogramas, resulta eficaz en el 90% de los pacientes que reciben el tratamiento completo. El 10% restante corresponde a los 2 pacientes que resultaron infradosificados con CFP y que, al concluir el tratamiento, presentaron una respuesta clínica favorable tras realizar un ajuste en la dosis del antibiótico. Con esto se demuestra que el total de los pacientes adecuadamente dosificados mediante la aplicación de los nomogramas y que reciben el tratamiento completo con CFP, presentan una evolución favorable. Al único paciente sobredosificado con CFP se le realizó un cambio en el esquema de tratamiento debido al desarrollo de una cepa de estafilococo resistente a CFP.

Tabla 8.11.
Seguimiento de la evolución clínica de los neonatos incluidos en el estudio

	Dosificación		
	Adecuada (*n* = 28)	**Inadecuada** (*n* = 4)	
		Infradosificados	**Sobredosificados**
		Tras ajuste de dosis	
Finaliza tratamiento de CFP con evolución clínica favorable	18	2	
Cambio de esquema de tratamiento	10		1
Traslado del paciente		1	

8.5.2 COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA APLICACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME CON RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS ESTÁNDAR DE 30 mg/kg ESTABLECIDA EN NEOFAX®

Con la finalidad de comparar la eficacia de la aplicación de los nomogramas en la obtención de concentraciones de CFP adecuadas desde el punto de vista farmacodinámico, con respecto a la aplicación de la dosis estándar de 30 mg/kg indicada en Neofax® para RN´s con edad posnatal ≤ 28 días y con sepsis sin infección en el SNC, se realizó un análisis estadístico comparativo de la proporción de pacientes dosificados adecuadamente con ambas estrategias.

La información correspondiente a la aplicación de la dosis estándar de CFP se obtuvo a partir de un trabajo de investigación realizado previamente por Mejía (2008) en la UCIN del HCIMP cuyo objetivo fue validar la dosis de 30 mg/kg de CFP establecida en Neofax ®.

En la Tabla 8.12 se resumen los resultados descritos por Mejía (2008); ésta incluye los valores medios de: la dosis aplicada, las concentraciones plasmáticas de CFP en dos tiempos de muestreo (predosis y 1 hora postdosis) y el valor de las concentración plasmática de CFP a las 7.2 horas postdosis calculada mediante estimación bayesiana empleando el programa PKS para el grupo de pacientes incluidos en dicho estudio.

Tabla 8.12.
Resultados reportados por Mejía (2008) en la validación de la dosis de CFP de 30 mg/kg aplicada a poblacional neonatal del HCIMP (n = 30)

	Concentración plasmática de CFP µg/mL				
	Dosis (mg/kg)	**Dosis (mg/12 h)**	**A tiempo predosis**	**1 h postdosis**	**7.2 h postdosis 60% ID**
Media	31.57	46.77	59.06	131.36	74.63
Rango	19 - 50	18 - 100	6.79 - 282.24	16.26 - 470.53	23.72 - 309.70
DE	5.73	21.80	62.13	105.09	63.35

DE: desviación estándar
ID: intervalo de dosificación

Cabe mencionar que ninguno de los 30 pacientes incluidos en el estudio de Mejía (2008) presentó concentraciones plasmáticas de CFP entre 5 y 17 µg/mL al 60% del ID, rango establecido como óptimo en el presente estudio para la validación de los nomogramas. En todos los casos, las concentraciones del antibiótico a las 7.2 horas postdosis fueron superiores a 17 µg/mL, por lo que en la conclusión de dicho trabajo se afirmó que el total de pacientes fueron sobredosificados con CFP al administrarles la dosis de 30 mg/kg del fármaco indicada en Neofax®. No obstante a las altas concentraciones plasmáticas de CFP detectadas en los pacientes de dicho estudio, no se evaluó la posible asociación de la sobredosificación con CFP con la presencia de algunos efectos adversos descritos para este antibiótico en población neonatal como son mioclonía, excitabilidad muscular o crisis convulsivas.

Lógicamente la comparación estadística de las proporciones de pacientes dosificados adecuadamente por ambas estrategias mediante la prueba de chi cuadrada, demostró la existencia de una diferencia significativa ($p < 0.001$) en la eficiencia del uso de los nomogramas en la dosificación de CFP en comparación con la administración de una dosis fija del antibiótico de 30 mg/kg tal como lo establece Neofax ®.

8.6. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES DE CEFEPIME EN NEONATOS

La estimación de los parámetros farmacocinéticos de CFP en cada uno de los neonatos ingresados al estudio se realizó mediante la aplicación del programa computacional WinNonlin 4.0, asumiendo un modelo monocompartimental abierto con eliminación de primer orden.

La Tabla 8.13 muestra los valores medios de cada parámetro farmacocinético estimado así como su correspondiente rango y desviación estándar.

Tabla 8.13.
Parámetros farmacocinéticos de CFP en neonatos incluidos en el estudio

	Cl (L/h/kg)	Vd (L/kg)	K (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cmax (µg/mL)	ABC_0^{∞} (mg*h/L)
Media	0.05	0.48	0.18	5.00	34.74	196.10
Rango	0.02 - 0.15	0.06 - 1.57	0.04 - 0.44	1.56 - 18.68	6.63 - 118.72	44.87 - 403.45
DE	0.03	0.37	0.09	3.12	31.23	99.84

DE: desviación estándar
Cl: aclaramiento total
Vd: volumen de distribución
K: constante de eliminación
ABC_0^{∞}: área bajo la curva de cero a infinito
$t_{1/2}$: tiempo de vida media
Cmax: concentración máxima

Es importante señalar que se observó una gran variabilidad en el comportamiento farmacocinético de CFP en los neonatos lo cual puede ser explicado por la inclusión de pacientes con cierto grado de insuficiencia renal, así como algunos con muy bajas concentraciones de creatinina sérica.

Los parámetros farmacocinéticos de CFP de los neonatos incluidos en este estudio se compararon con los reportados por otros autores en estudios realizados en población neonatal y pediátrica (Tabla 8.14). La mayoría de los estudios fueron realizados aplicando dosis de CFP de 50 mg/kg en intervalos de dosificación de 8 o 12 horas.

Tabla 8.14.
Comparación de los parámetros farmacocinéticos de CFP reportados por diversos autores

	Reed y cols. 1997	Hochwald y cols. 2004	Capparelli y cols. 2005	Lima-Rogel y cols. 2008	Mejia 2008	Presente estudio
Población	Niños *n*= 31 50 mg/kg c/8h	Neonatos pretérmino *n* = 14 50 mg/kg c/12h	Neonatos *n* = 55 50 mg/kg c/12h	Neonatos *n* = 31 50 mg/kg c/12h	Neonatos *n* =30 30 mg/kg c/12h	Neonatos *n* = 32 Nomograma
Cl (L/h/kg)	0.17 ± 0.08	0.08*	0.07 ± 0.03	0.07 ± 0.03	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.03
Vd (L/kg)	0.33 ± 0.10	0.60 ± 0.40	0.43 ± 0.13	0.41 ± 0.12	0.51 ± 0.28	0.48 ± 0.37
$t_{1/2}$ (h)	1.80 ± 0.60	7.70 ± 5.00	4.90 ± 2.10	4.32 ± 1.80	9.60 ± 5.10	5.00 ± 3.12
max (µg/mL)	184.2 ± 38.0	129.90 ± 52.80	89.00 ± 27.00 **	120.90 ± 38.50	131.30 ± 105.0	34.74 ± 31.23
min (µg/mL)	6.00 ± 7.00	36.00 ± 24.70	18.00 ± 100.0	18.40 ± 13.18	62.00 ± 31.30	4.41 ± 2.27

parámetro calculado con los datos de Vd y K reportados por los autores
valor estimado para una dosis de 30 mg/kg c/12h

Los resultados del presente trabajo coinciden ampliamente con los publicados por Capparelli y cols. (2005), y por Lima-Rogel y cols. (2008), no así con los obtenidos por Hochwald y cols. (2004), en un estudio realizado en una población de 14 neonatos pretérmino en los cuales que se aprecia un Vd aumentado y un mayor $t_{1/2}$ justificado por una mayor inmadurez de la función renal en esta población, así como un mayor volumen de agua extracelular.

Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos son más evidentes al realizar la comparación con la información reportada por Reed y cols. (1997), obtenida en población pediátrica con edades que fluctúan de 2 meses a 16 años. El Cl de CFP en neonatos es aproximadamente un 30% del correspondiente a la población pediátrica de mayor edad, lo cual es reflejo de la inmadurez de la función renal que presentan los RN´s con edad posnatal menor de 28 días. Esto último también da lugar a un mayor incremento en el $t_{1/2}$ de CFP del que se observa en neonatos en relación a la población pediátrica. Por otro lado, el Vd de CFP aumentado en neonatos se corresponde con el mayor porcentaje de agua corporal que presentan estos pacientes.

En general, los valores de Cmin observados en los diferentes estudios en los que se aplicaron dosis de 50 mg/kg son altos, ya que superan considerablemente el valor de 2 µg/mL (que corresponde al CMI de CFP para la mayoría de los patógenos

gramnegativos) utilizado como referente en la evaluación farmacodinámica de esta cefalosporina. Estos altos valores de Cmin que se observan en neonatos son reflejo de la inmadurez en el funcionamiento renal que se presenta en esta población de pacientes. El empleo de nomogramas reduce considerablemente los valores de Cmin al realizar el establecimiento del régimen de dosificación en función de la Cr_s del paciente y con ello se disminuye el riesgo de acumulación del fármaco.

En la Figura 8.5 se muestra la representación gráfica de la Cmin de CFP en cada paciente en función de su Cl_{Cr}. Se puede observar la existencia de una relación inversa y prácticamente lineal (r = 0.469) entre ambas variables lo que demuestra que la eliminación de CFP está asociada a las concentraciones de Cr_s en el paciente y que las concentraciones mínimas de este antibiótico en plasma están en relación con el funcionamiento renal del neonato, La asociación entre estas variables demostró ser estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Es importante resaltar que la Cmax alcanzada en la mayoría de los estudios previos realizados sobre farmacocinética de CFP en población neonatal es mucho mayor al valor de 50 µg/mL establecido como límite superior para el establecimiento de regímenes de dosificación con los nomogramas. Estos elevados valores en el Cmax de CFP, suponen un alto riesgo de sobredosificación en neonatos y una mayor probabilidad de desarrollo de efectos adversos.

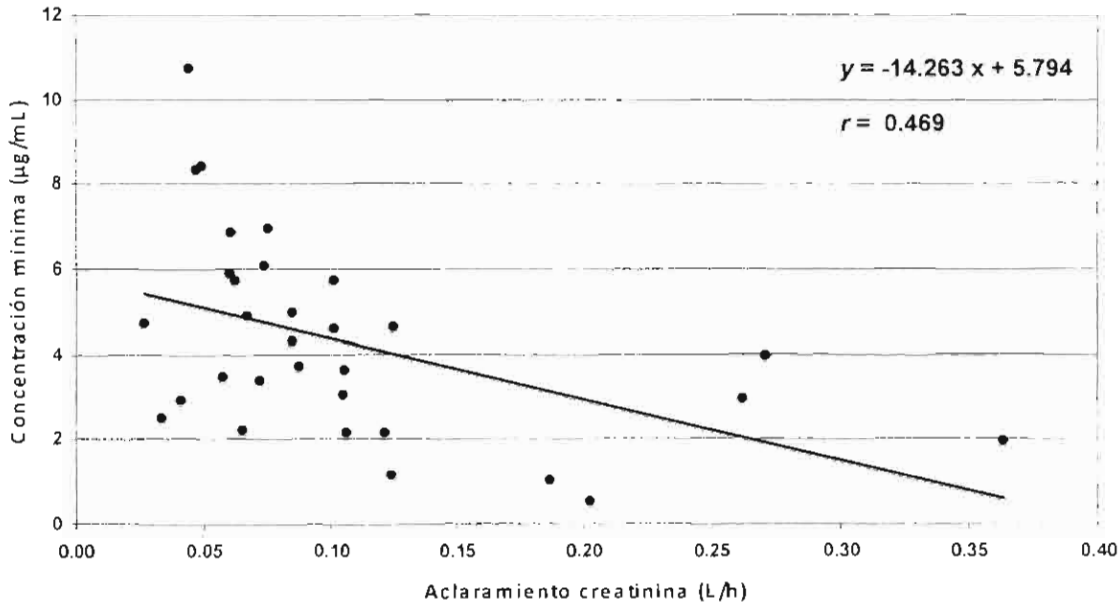


Figura 8.5. Representación gráfica de las concentraciones mínimas de CFP en los neonatos en función del Cl_{Cr} del paciente

La Cmax de CFP en cada paciente depende de la dosis administrada del fármaco y está relacionada con el Vd del fármaco determinado con WinNonlin para cada paciente, tal como se observa en la Figura 8.6. Se aprecia que conforme disminuye el Vd se incrementa Cmax, asociación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) que sigue un comportamiento potencial ($r^2 = 0.912$).

La relación de tipo potencial entre el Vd de CFP y la Cmax de este antibiótico establece la necesidad de realizar una monitorización estricta de los niveles plasmáticos de este antibiótico en pacientes que presenten bajos valores de Vd puesto que pequeñas fluctuaciones en este parámetro pueden generar cambios considerables en el Cmax con lo que se aumenta considerablemente el riesgo de alcanzar concentraciones tóxicas, las que pueden ocasionar la aparición de efectos adversos en el paciente.

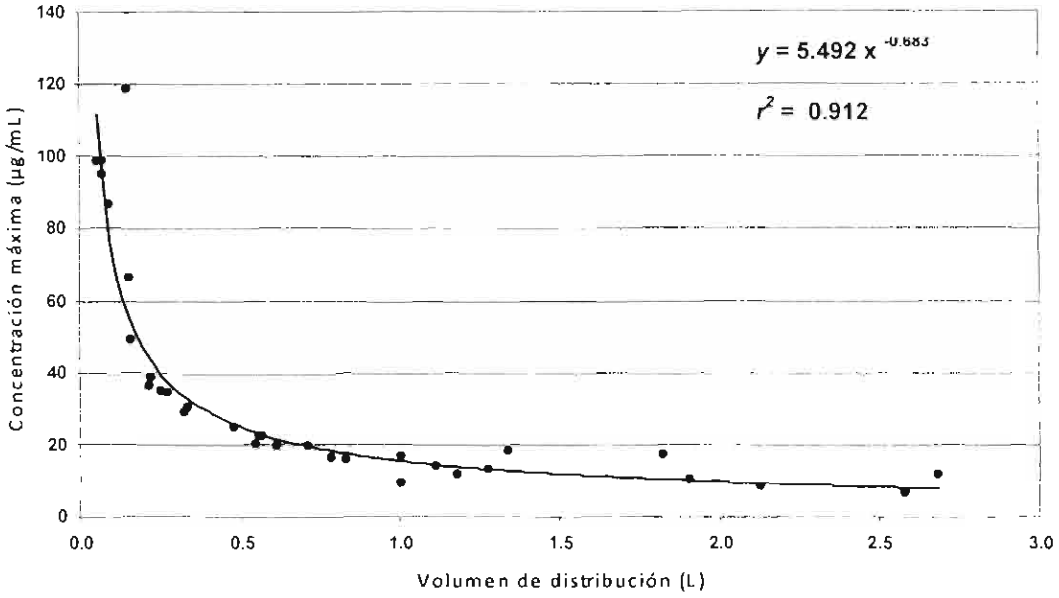


Figura 8.6. Representación gráfica de la Cmax de CFP en los neonatos en función del Vd del fármaco en cada paciente

El Vd presenta mayor influencia que el Cl de CFP en los niveles plasmáticos de este antibiótico lo cual se puede observar en la Figura 8.7, que muestra la superficie de respuesta obtenida al representar las concentraciones plasmáticas de CFP obtenidas al 60% del ID (7.2 h postdosis) tras la administración de una dosis de 10 mg del antibiótico, considerando las diversas combinaciones posibles de Vd y Cl de acuerdo a la variabilidad de estos parámetros descrita en el modelo farmacocinético poblacional de Lima-Rogel y cols. (2008).

Se aprecia una mayor sensibilidad de las concentraciones de CFP en correspondencia a pequeños cambios en el Vd, por lo que resulta fundamental realizar un ajuste de la dosificación en situaciones clínicas que puedan generar cambios importantes en el Vd del paciente como pueden ser fallo renal con ascitis, sepsis, hipoalbuminemia o deshidratación.

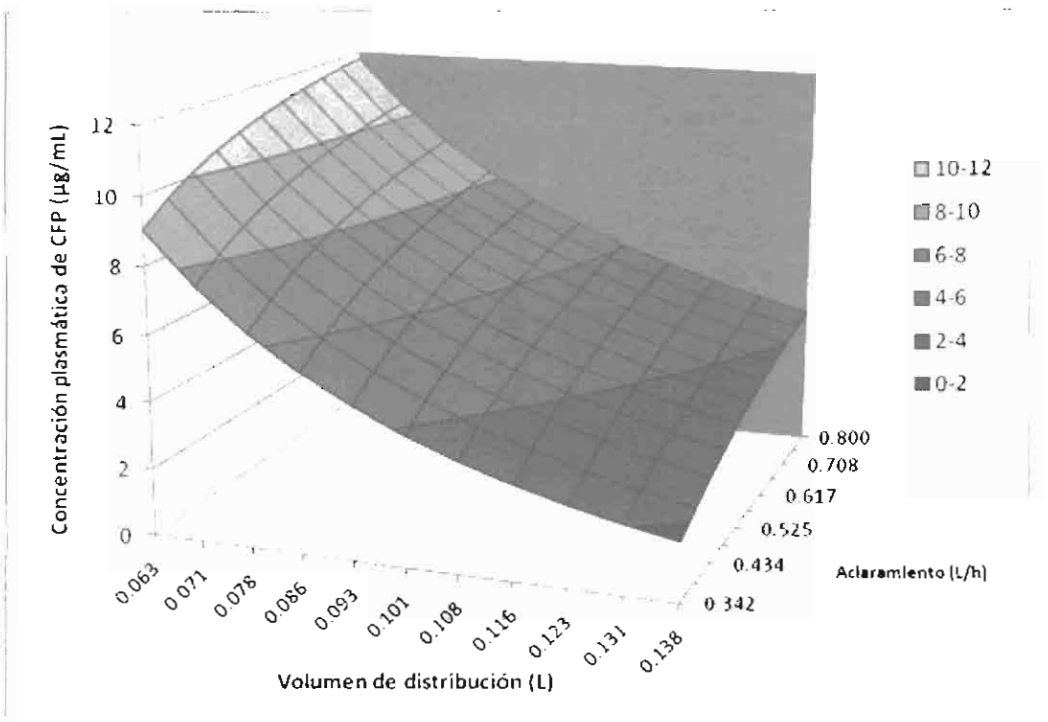


Figura 8.7. Superficie de respuesta de las concentraciones plasmáticas de CFP a las 7.2 h postdosis tras la administración IV de 10 mg del antibiótico, en función de la variación en el Vd y Cl de CFP del paciente

Dado que el modelo farmacocinético poblacional de CFP utilizado en el desarrollo de los nomogramas para la dosificación de este antibiótico en población neonatal establece que el Cl de este fármaco depende de la SC y del Cl_{Cr} de cada paciente y por otro lado, que el Vd de CFP está en función únicamente de la SC, se consideró apropiado determinar la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre estos parámetros farmacocinéticos y las correspondientes variables de los pacientes ingresados al presente estudio a fin de corroborar que dicho modelo fue adecuado en su aplicación a esta nueva población de pacientes.

Las Figuras 8.8 y 8.9 muestran las representaciones gráficas del Cl de CFP en función de la SC y del Cl_{Cr}, respectivamente. Se observa en ambos casos una relación lineal (r = 0.785 y r = 0.709, para cada caso) estadísticamente significativa entre el parámetro farmacocinético y la respectiva variable ($p < 0.001$).

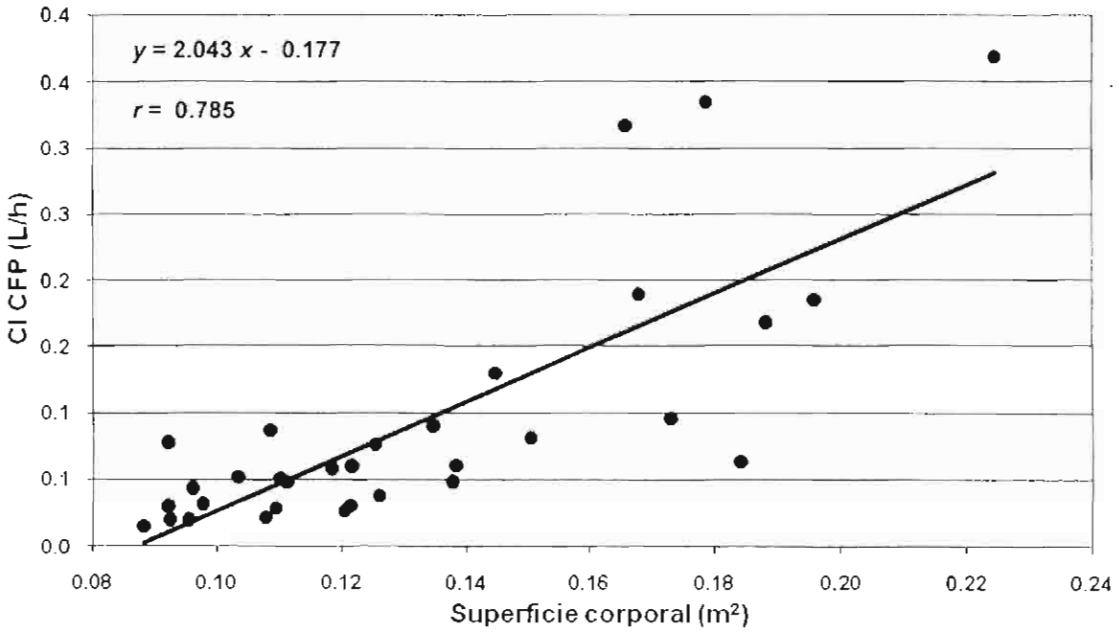


Figura 8.8. Representación gráfica del Cl de CFP en función de la SC del paciente

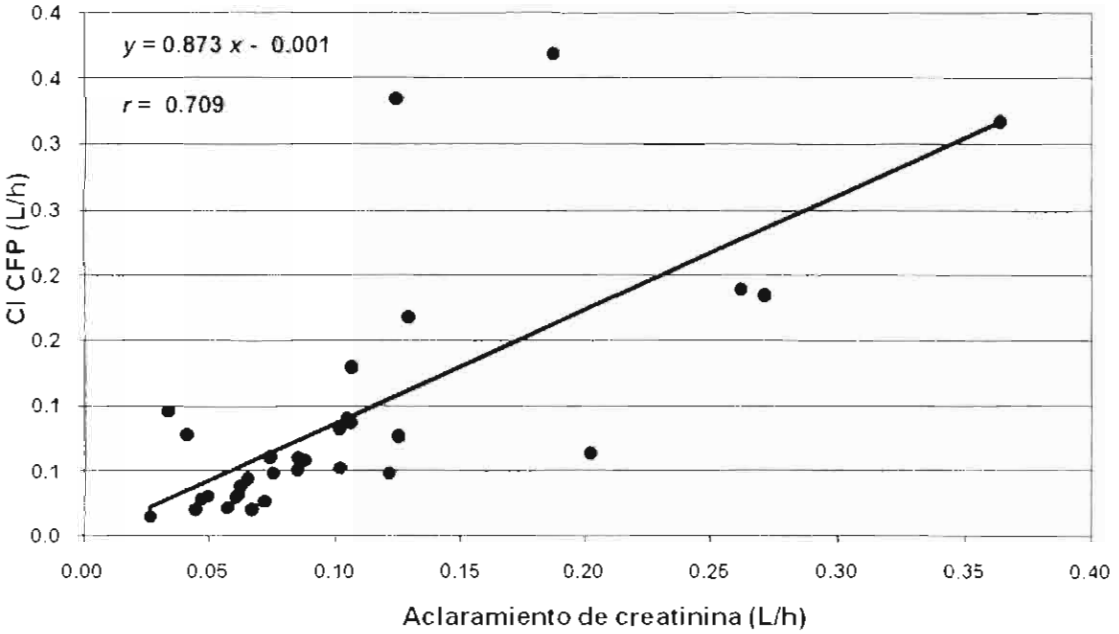


Figura 8.9. Representación gráfica del Cl de CFP en función del Cl_{Cr} del paciente

La Figura 8.10 corresponde a la representación gráfica del Vd de CFP en función de la SC del paciente. También en este caso, la correlación lineal entre el parámetro farmacocinético y la SC es significativa ($r = 0.67$, $p < 0.001$).

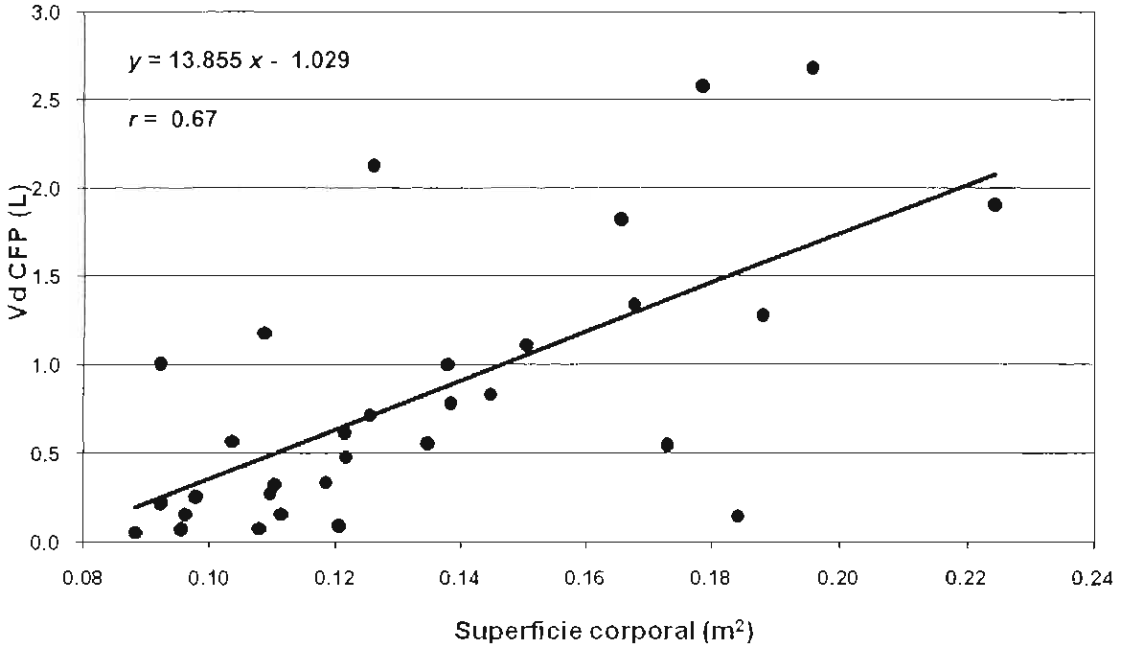


Figura 8.10. Representación gráfica del Vd de CFP en función de la SC del paciente

Estos resultados demuestran que la población incluida en este estudio cumple con las características necesarias para el establecimiento de regímenes de dosificación de CFP empleando los nomogramas basados en el modelo farmacocinético poblacional descrito por Lima-Rogel y cols. (2008) para esta cefalosporina.

En resumen, los resultados obtenidos en la validación de los nomogramas desarrollados para la dosificación de CFP en neonatos con IN graves han permitido demostrar que dichos nomogramas, basados en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de esta cefalosporina, presentan una alta eficacia en el establecimiento de regímenes de dosificación óptimos de este antibiótico en neonatos con peso de 0.85 a 2.3 kg.

La amplia versatilidad, asequibilidad y facilidad de manejo de programas informáticos de farmacocinética clínica, podría suponer innecesario el diseño de nomogramas para el establecimiento de regímenes de dosificación de CFP. Sin embargo, el uso de nomogramas en hospitales e instituciones que apliquen este antibiótico en las UCIN´s, presenta ventajas sobre los métodos computacionales en algunas situaciones, ya que son fáciles y rápidos de usar, no son electrónicos y mediante interpolaciones resuelven las ecuaciones que representan. No obstante, como un aspecto complementario a los objetivos del presente trabajo, se ha desarrollado un programa informático para el cálculo directo de la dosis de CFP que puede ser utilizado alternativamente en las UCIN´s que tengan acceso directo a sistemas computacionales.

Este trabajo contribuye de manera importante en la optimización de la terapia con este antibiótico logrando la adecuada evolución clínica del paciente con dosis de CFP adaptadas a las características antropométricas y fisiológicas de cada paciente, con lo cual se reduce la magnitud de la dosis aplicada y los costos correspondientes, se minimizan los riesgos de sobredosificación así como el desarrollo de resistencia bacteriana generada por la exposición prolongada a concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de este fármaco.

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. La aplicación de los nomogramas desarrollados para la dosificación de CFP en neonatos con IN graves permitió conseguir resultados favorables en la obtención de niveles plasmáticos óptimos de esta cefalosporina en el 87% de los neonatos que ingresaron al estudio.

2. Con la aplicación de los nomogramas se consiguió reducir en un 75% la dosis de CFP a ser aplicada a los neonatos con respecto a la dosis convencional de 30 mg/kg especificada para este antibiótico en Neofax®. Esto supone un tratamiento más seguro, con menos probabilidades de sobredosificación y aparición de efectos adversos por intoxicación, así como una disminución considerable en el costo del tratamiento farmacológico con CFP en esta población de pacientes.

3. De acuerdo al análisis de regresión logística realizado, la aplicabilidad de los nomogramas debe limitarse a neonatos con peso corporal ≤ a 2.3 kg dado que en pacientes con peso superior, se incrementa 39 veces el riesgo de ser dosificado inadecuadamente.

4. Es preciso realizar estudios más amplios para establecer el modelo farmacocinético poblacional de CFP en neonatos que incluya pacientes con peso superior a 2.3 kg a fin de desarrollar nomogramas aptos para la dosificación de este antibiótico en este grupo de pacientes.

5. El total de los pacientes adecuadamente dosificados mediante la aplicación de los nomogramas y que recibieron el tratamiento completo con CFP, presentaron una evolución clínica favorable.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

Aguayo CM. Cómo hacer una Regresión Logística con SPSS© "paso a paso". Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud. Sevilla, 2007. [En línea, consultado Febrero 2009]
http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/Regres_log_1r.pdf

Agnihotri N, Kaistha N, Gupta V. Antimicrobial susceptibility of isolates from neonatal septicemia. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 273-275

Akiyama H, Kanzaki H, Kanamoto A, Abe Y, Yamada T. Cefepime in the field of dermatology. *Chemotherapy* (Tokyo) 1991; 39 (suppl. 2): 332-337

Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 274-278

Alistar GSP. The changing face of neonatal infection: experience at a regional medical center. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1098-1102

Allaouchiche B, Breilh D, Jaumain H, Gaillard B, Renard S, Saux MC. Pharmacokinetics of cefepime during continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (11): 2424-2427

Anderson MD, Keith J, Novak DP, Elliot AM. Diccionario Mosby: Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud, 6ª ed. vol. I. Elsevier, España, 2003: 1111

Andes D, Craig WA. *In vivo* activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2375-2379

Ariano RE, Sitar DS, Davi M, Zelenitsky SA. Bayesian pharmacokinetic analysis of a gentamicin nomogram in neonates: a retrospective study. *Curr Ther Res* 2003; 64 (3): 178-188

Arguedas AG, Stutman HR, Zaleska M, Knupp CA, Marks MI, y cols. Cefepime pharmacokinetics and clinical response in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1992; 146: 797-802

Arkell D, Ashrap M, Andrews JM, Wise R. An evaluation of the penetration of cefepime into prostate tissue in patients undergoing elective prostatectomy. Correspondence. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 473-474

Armijo JA, Benítez J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta de los fármacos. En: Florez (ed.). Farmacología Humana. Masson, Barcelona, 1994: 128-129

Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, Cobo J, Palacios M, Lasheras D, Cantón R. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 55-60

Atienza FM, Buenestado RC, Martínez AJ. Atención farmacéutica en pediatría. En: Herrera CJ (ed.). Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Elsevier, España, 2003: 366-371

Bächer K, Schaeffer M, Lode H, Nord CE, Borner K, Koeppe P. Multiple dose pharmacokinetics, safety, and effects on faecal microflora, of cefepime in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 365-375

Baños DJ, Farré AM. Empleo de medicamentos en pediatría. Farmacología Clínica: Bases Científicas de la Utilización de Medicamentos 1ª ed. Masson, Barcelona 2002: 118-120

Barbhaiya RH, Forgue ST, Shyu WC, Papp EA, Pittman KA. Highpressure liquid chromatographic analysis of BMY-28142 in plasma and urine. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 55-59

Barbhaiya RH, Forgue ST, Gleason CR, Knupp CA, Pittman KA. Safety, tolerance and pharmacokinetic evaluation of cefepime after administration of single intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1990a; 34: 1118-1122

Barbhaiya RH, Knupp CA, Forgue ST, Matzke GR, Guay DRP, Pittman KA. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1990b; 48: 268-276

Barbhaiya RH, Knupp CA, Tenney J, Martin RR, Weidler DJ, Pittman KA. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of cefepime administereted intramusculary to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1990c; 30: 900-910

Barbhaiya RH, Knupp CA, Forgue ST, Matzke GR, Halstenson CE, Opsahl JA, Pittman KA. Disposition of cephalosporin cefepime in normal and renally impaired subjects. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 68-73

Barbhaiya RH, Forgue ST, Gleason CR, Knupp CA, Pittman KA, Weidler DJ, Moyahhed H, Tenney J, Martin RR. Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administrations in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1992a; 36: 552-557

Barbhaiya RH, Knupp CA, Pfeffer M, Pittman KA. Lack of pharmacokinetic interaction between cefepime and amikacin in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992b; 36: 1382-1386

Barbhaiya RH, Knupp CA, Pfeffer M, Zaccardelli D, Dukes GM, Mattern W, Pittman KA, Hak LJ. Pharmacokinetics of cefepime in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992c; 36: 1387-1391

Barbhaiya RH, Knupp CA, Pittman KA. Effects of age and gender on pharmacokinetic of cefepime. *Antimicrob Agents Chemother* 1992d; 36: 1181-1185

Barckow D, Schwigon CD. Cefepime versus cefotaxime in the treatment of lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 (suppl B): 187-193

Barradell LB, Bryson HM. Cefepime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47 (3): 471-505

Bellido F, Pechère JC, Hancock RE. Reevaluation of the factors involved in the efficacy of new β-lactam against *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 73-78

Beltrán BC. Farmacocinética y Farmacodinamia de Antimicrobianos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (Suppl. 1): S39-S44

Bloch R, Szwed JJ, Sloan RS, Luft FC. Pharmacokinetics of cefaclor in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12 (6): 730-732

Blumer JL, Redd MD, Knupp C. Review of the pharmacokinetics of cefepime in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 337-342

Bonapace CR, White RL, Friedrich LV, Norcross ED, Bosso JA. Pharmacokinetics of cefepime in patients with thermal burn injury. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (12): 2848-2854

Bristol-Myers Squibb Company. Maxipime (cefepime hydrochloride) for injection. Princeton, NJ. Revised March 2009 (Package insert)

Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. En Gamundi PMC (ed.) Farmacia Hospitalaria. Tomo I. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Madrid, 2002: 626-655 [En línea, consultado Abril 2009] http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf

Capparelli E, Hochwald C, Rasmussen M, Pharham A, Bradley J, Moya F. Population pharmacokinetics of cefepime in the neonate. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2760-2766

Cárdenas E, Escolar M, Honorato J. Farmacología de cefepima. *Emergencias* 2001; 13: S57-S62

Chambers HF. Antimicrobial agents. General considerations. En: Hardman JG, Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. McGraw Hill, New York 2001: 1143-1170

Chung WD. Nomography for wargames. Project Rho. [En línea, consultado Febrero 2008] http://www.projectrho.com/nomogram/index.html

Chung KC, Gill MA. Cefepime: pharmacokinetics and metabolism. *Drugs of Today* 1995; 31 (4): 235-239

Coile RC. Nomography for Operations Research. Center for Naval Analyses, University of Rochester Arlington, Virginia, 1977 [En línea, consultado Abril 2009] http://www.cna.org/documents/5500018700.pdf

Coria-Lorenzo JJF, Francisco-Revilla EN, Soto-Romero IE, Saavedra-Barrios MA, Gadea-Álvarez T. Epidemiología de las infecciones nosocomiales, en un hospital de especialidades pediátricas de la ciudad de México. Revisión de 3 años. *Perinatol Reprod Hum* 2000; 14: 151-159

Coria-Lorenzo JJ, Ornelas-Carsolio ME, Benítez-Rangel JA, Gómez-Barreto D. Respuesta clínica al manejo con cefepime en pacientes críticamente enfermos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2004; 18 (69): 4-12

Cotton MF, Wasserman E, Pieper CH, Theron DC, van Tubbergh D, Campbell G, y cols. Invasive disease due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: the possible role of cockroaches. *J Hosp Infect* 2000; 44: 13-17

Craig WA. Interrelationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broadspectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 89-96

Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 213-217

Craig WA. Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides, and streptogramins. En: Zinner SH, Young LS, Acar JF, Neu HC (eds.). Expanding Indications for the New Macrolides, Azalides, and Streptogramins. Marcel Dekker, New York, 1997: 27-38

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12

Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001; (Suppl. 3) 33: 233-237

Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15 (3): 255-259

Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria *in vitro*: a review. *Scand J Infect Dis* 1991; 74 (Suppl.): 63-70

Crumby T, Rinehart E, Carby MC, Kuhl D. Talati AJ. Pharmacokinetic comparison of nomogram-based and individualized vancomycin regimens in neonates. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 149-153

Cuaquero MA. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. Tesis de especialidad en Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, 1994

Currin MR. Pharmacology of the neonate. *S Afr Med J* 1979; 56 (3): 101-105

de Araujo OR, da Silva DC, Diegues AR, Arkader R, Cabral EA, Alfonso MR, Louzada ME,Albertoni AdeC. Cefepime Restriction Improves Gram-Negative Overall Resistance Patterns in Neonatal Intensive Care Unit. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(2):277-280

Dennehy PH. Respiratory infections in the newborn. *Clin Perinatol* 1987; 14: 667

Díaz PR, Espinoza OMM, Lamas BMT. Abordaje del niño con fiebre con fiebre sin foco infeccioso. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2004; 24 (3). [En línea, consultado Junio 2009]
http://www.amimc.org.mx/revista/2004/vol_24-3/abordaje.htm

Doerfler R. The art of nomography. Lost art in the mathematical sciences 2008. [En línea, consultado Abril 2008]
www.myreckonings.com/wordpress

Domínguez SJD, Vila RF, Setién CIA. Prevalencia y resistencia bacteriana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2005; 25 (3). [En línea, consultado Enero 2009]
http://www.amimc.org.mx/revista/2005/25-3/prevalencia.htm

Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother* 1997; 9 (Suppl. 3): 38-44

Du W, Warrier I, Tutag LV, Salari V, Ostrea E, Aranda JV. Changing patterns of drug utilization in a neonatal intensive care population. *Am J Perinatol* 2006; 23 (5): 279-285

Ellis JM, Rivera L, Reyes G, Castillo F, Marte P, Tejada M, Salazar JC. Cefepime cerebrospinal fluid concentration in neonatal bacterial meningitis. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (5): 900-901

Fanos V, Dall'Agnola A. Antibiotics in neonatal infections, a review. *Drugs* 1999; 58 (3): 405-427

Foca M, Jakob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, Saiman L. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med* 2000; 343: 695-700

Fonseca SN, Ehrenkranz RA, Baltimore RS. Epidemiology of antibiotic use in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 156-162

Fung TJ, Huczko E, Pearce M, Kessler RE. Frequency of in vitro resistance of *P seudomonas aeruginosa* to cefepime, ceftazidime and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1433-1435

García MA, Soberón E, Cortés M, Rodríguez R, Herrera JL, Alcántara A, Chárvel MR, Garzón A. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C. México, 2002.

García VE, Mensa J. Espectro antibacteriano de cefepima. *Emergencias* 2001; 13: S51-S56

Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98: 357-361

Giacoia GP, Gurodisher R. Pharmacologic principles in neonatal drug therapy. *Clin Perinatol* 1975; 2 (1): 125-138

Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23 (1): 1-9

Goldstein F.W. Cephalosporinase induction and cephalosporin resistance: a longstanding misinterpretation. *Clin Microbiol Infect* 2002: 8 (12): 823-825

Guyton AR. Textbook of Medical Physiology. Elsevier Saunders, Philadelphia, 1989: 988-997

Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 598-603

Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, Plouffe JF, Rakowsky A, Schuchat A, Whitney CG. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: A report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408

Hessen MT, Kayne D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 435-450

Hochwald CD, Parham AL, Moya FR. Pharmacokinetic analysis of cefepime in preterm infants. Abstract for the Western, Southern, and Participating Societies Regional Meeting. *J Invest Med* 2004; 52: S314

Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO (eds.). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. WB Saunders, Philadelphia, 2001: 943-984

Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *Clin. Chem.* 1997; 43: 222-227

Kowalsky SF, Echols RM, Venezia AR, Andrews EA. Pharmacokinetics of ceftizoxime in subjects with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24, (2): 151-155

Lee NC, Chen SJ, Tang RB, Hwang BT. Neonatal bacteremia in a neonatal intensive care unit: analysis of causative organisms and antimicrobial susceptibility. *J Chin Med Assoc* 2004; 67 (1): 15-20

Lima-Rogel V, Medina-Rojas EL, Milán-Segovia R, Noyola DE, Nieto-Aguirre K, López-delaRosa DA, Romano-Moreno S. Population pharmacokinetics of cefepime in neonates with severe nosocomial infections. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33 (3): 295-306

Little P. Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection. *BMJ* 2005; 331: 301-302

Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Moore M, Warner G, Fahey T, Williamson I. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 3029-3035

Maeda Y, Omoda K, Fukuhara S, Ohta M, Ishii Y, Murakami T. Evaluation of clinical efficacy of Maeda´s nomogram for vancomycin dosage adjustment in adult Japanese MRSA pneumonia patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006; 21 (1): 54-60

Malgor LA, Valsecia ME. Farmacología pediátrica y Farmacocinética pediátrica. Farmacología Médica. Volumen 4. Capítulo 4. 2000 [En línea, consultado Enero 2009] http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_v4.htm

Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, Li K, Maw M, Munoz JL, Gedris C, van Horn K, Carnevale KA, Levi MH, Dweck HS. Epidemiology and control of vancomycin-resistant *enterococci* in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 352-356

Mancilla RJ. Medicina neonatal basada en evidencias. En Martínez MM. (ed.). Neonatología práctica 6ª ed. Manual Moderno, México, 2005: 409

Martín PA, Reinosa JO. Patogenia y fisopatología. En: Sáez-Llorenz X (ed.). Sepsis neonatal. Mc Graw Hill-Interamericana, México, 2002: 24

Martínez LJ. Conceptos en farmacocinética clínica. En: Herrera CJ (ed.). Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Elsevier, España, 2003: 163-165

McKinnon PS, Davis SL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 271-288

Medina REL, Mejía SR, Romero MMC, Milán SRC, Romano MS. Micrométodo para la determinación de cefepime en plasma mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2006; 39 (1): 34-41

Mejía AR. Validación de la dosis establecida de cefepime de 30 mg/kg cada 12 horas en neonatos con sepsis tardía. Tesis de subespecialidad en Neonatología. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí 2008

Moellering RC, Eliopoulos GM. Principles of anti-infective therapy. En: Mandell C, Bennet J, Dolin (eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone, New York, 2005: 242-253

Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 81-98

Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 485-527

Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *New Engl J Med*, 1987; 317: 1098

Murphy JE, Roether AM. Two nomograms for determining extended-dosing intervals for gentamicin in neonates. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:624-630

Mustafa MM. Cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with malignancy [Abstract]. En: Klastersky JA (ed.). Febrile neutropenia. Springer-Verlag, Heidelberg, 1997: 75

Nicolau DP. Optimizing antimicrobial therapy and emerging pathogens. *Am J Manag Care* 1998; 4 (10 Suppl. 2): S525-S530

Nicolau DP. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother* 2003; 9 (4): 292-296

Nikaido H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and β-lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing metoxymino subtituens. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 337-342

Nye KJ, Shi YG, Andrews JM, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of cefepime. *J Antimicrob Chemother* 1989, 24: 23-28

Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A. Cefepime Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25 (2): 88-102

Pelkonen O, Kaltiala EH, Larmi TK, K ärki NT. Comparison of activities of drug metabolizing enzymes in human fetal and adult livers. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 840

Pérez CC. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Uso empirico. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Suppl. 1): S70-S73

Peters SM, Bryan J, Cole MF. Enterobacterial repetitive intergenic consensus polymerase chain reaction typing of isolates of *Enterobacter cloacae* from an outbreak of infection in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2000; 28: 123-129

Piddock LJ, Griggs DJ. Selection and characterizacion of cefepime-resistant gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 669-676

Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 134-144

Polin RA, St. Geme JW. Neonatal sepsis. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992; 7: 25-61

Prober CG, Stevenson DK, Benitz WE. The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9 (2): 111-121

Pucci MJ, Boice-Sowek J, Kessler RE, Dougherty TJ. Comparison of cefepime, cefpirome and cefaclidine binding affinities for penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* K-12 and *Pseudomonas aeruginosa* SC8329. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2312-2317

Rada CJ. Neumonía neonatal (parte 1). *Rev Soc Bol Ped.* 1997; 36 (2): 79-81

Ray B, Mangalore J, Harikumar C, Tuladhar A. Is lumbar puncture necessary for evaluation of early neonatal sepsis?. *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 1033-1035

Rebuck J, Fish DN, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1216-1225

Reed MD, Yamashita TS, Knupp CK, Veazey JM, Blumer JL. Pharmacokinetics of intravenously and intramuscularly administered cefepime in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41, (8): 1783-1787

Repetto MR, Repetto M. Tabla de concentraciones de xenobióticos en fluidos biológicos humanos como referencia para el diagnóstico toxicológico. Sevilla, 2007. [En línea, consultado Enero 2009] http://busca-tox.com/13conc/Tabla%20de%20Concentraciones%20de%20Xenobioticos%20en%20fluidos%20biologicos%20como%20referencia%20para%20el%20diagnostico%20toxicologico%20Repetto.pdf

Rhone SA, Magee F, Remple V, Money D. The association of placental abnormalities with maternal and neonatal clinical findings: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2003; 25: 123-128

Rodríguez WMA, López CC, Arredondo GJL, Gutiérrez CP, Sánchez AF. Neonatal sepsis morbidity and mortality in a tertiary care hospital. *Salud Pública Mex.* 2003; 45: 90-95.

Roos JF, Bulitta J, Lipman J, Kirkpatrick CM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 987-993

Sáez-Llorens X, McGraken GH Jr. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-508

Sáez-Llorens X, Castaño E, García R, Báez C, Pérez M, Tejeira F, McCraken GH Jr Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 937-940

Salvatierra-González MR (ed.) Costo de la infección nosocomial en nueve países de América Latina. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C, 2003.

Sánchez GC, Carbonell X, Esqué MT, Barjau M, Mingueza J, Giraldó L. Catéteres invasivos en recién nacido. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 382-388

Sanders CC, Sanders WE. Microbial resistance to newer generation beta-lactam antibiotics: clinical and laboratory implications. *J Infect Dis* 1985; 151: 399-406

Schaad UB, Eskola J, Kafetzi D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopoulon V, Boulesteix J, De Pril V, Gres JJ, Rollin C. Cefepime vs ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 639-644

Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105: 21-26

Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pedriatr Clin North Aml*, 1987; 24: 571-90

Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México, 1984

Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. México, 1998

Segura CE, Arredondo GJL. Sepsis neonatal. En: Arredondo JL, Figueroa DR, (eds.). Temas Actuales en Infectología. Intersistemas, México, 2000: 323-335

Shah PM, Junghanns W, Stille W. Dosis-Wirkungs-Beziehung der Bakterizide bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*[Abstract]. *Dtsch Med Wochenschr* 1976; 101: 325-328

Siegel JD, Mc Cracken GH Jr. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 304: 642-647

Soldin OP, Soldin SJ. Review: Therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 1-8

Soriano F. Farmacodinamia: factor predictivo de eficacia. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Suppl. 1): 25-30

Spyker DA, Thomas BL, Sande MA, Bolton WK. Pharmacokinetics of cefaclor and chephalexin: dosage nomograms for impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978; 14 (2): 172-177

Steele RW, Kearns GL. Antimicrobial therapy for pediatric patients. Pediatr *Clin North Am* 1989; 36: 1321-1349

Stewart JE. Asistencia de seguimiento de los recién nacidos de peso muy bajo al nacer. En: Cloherty JP, Eichenwald E, Stark AR (eds.). Manual de Cuidados Neonatales 4ª ed., Masson, España, 2005: 185-191

Stoll B, Hansen N, Fanaroff A. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates. the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-291

Szabó D, Filetóth Z, Szentandrássy J, Némedi M, Tóth E, Jeney C, Kispá'l G, Rozgonyi F. Molecular epidemiology of a cluster of cases due to *Klebsiella pneumoniae* producing

SHV-5 extended-spectrum β-lactamase in the premature intensive care unit of a Hungarian hospital. *J Clin Microbiol* 1999; 37(12): 4167-4169

Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamic of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 425-428

Udkow G. Pediatric clinical pharmacology. *Am J Dis Child* 1978; 132: 1025-32

Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 490-494

Vallano FA, Izarra AA. Principios de terapéutica antimicrobiana. *Medicine* 2006; 9 (49): 3196-3203

Vogelman B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986; 108: 835-840

Walker R, Andes D, Conkin R, Ebert S, Craig W. Pharmacodynamics activities or meropenem in an animal infection model. Program and Abstracts of 34 Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, FL p 147, Abstract A91, American Society of Microbiologists, Washington DC, 1994

Warner A. Drug use in the neonate: Interrelationships of pharmacokinetics, toxicity, and biochemical maturity. *Clin Chem* 1986; 32 (5): 721-727

Winter ME. Farmacocinética Clínica Básica. Díaz de Santos, España, 1994: 41, 57

Wynd MA, Paladino JA. Cefepime: a fourth-generation parenteral cephalosporin. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30 (12): 1414-1424

Young TE, Mangum B. Neofax: A Manual of Drugs Used in Neonatal Care. 16th ed. Raleigh, NC: Acorn Publishing, USA; 2003: 14-15

Young TE, Mangum B. Neofax: A Manual of Drugs Used in Neonatal Care. 19th ed. Raleigh, NC: Acorn Publishing, USA; 2006: 16-17

Young TE, Mangum B. Neofax: a manual of drugs used in neonatal care. 21th ed. Raleigh, NC: Acorn Publishing, USA; 2008: 20-21

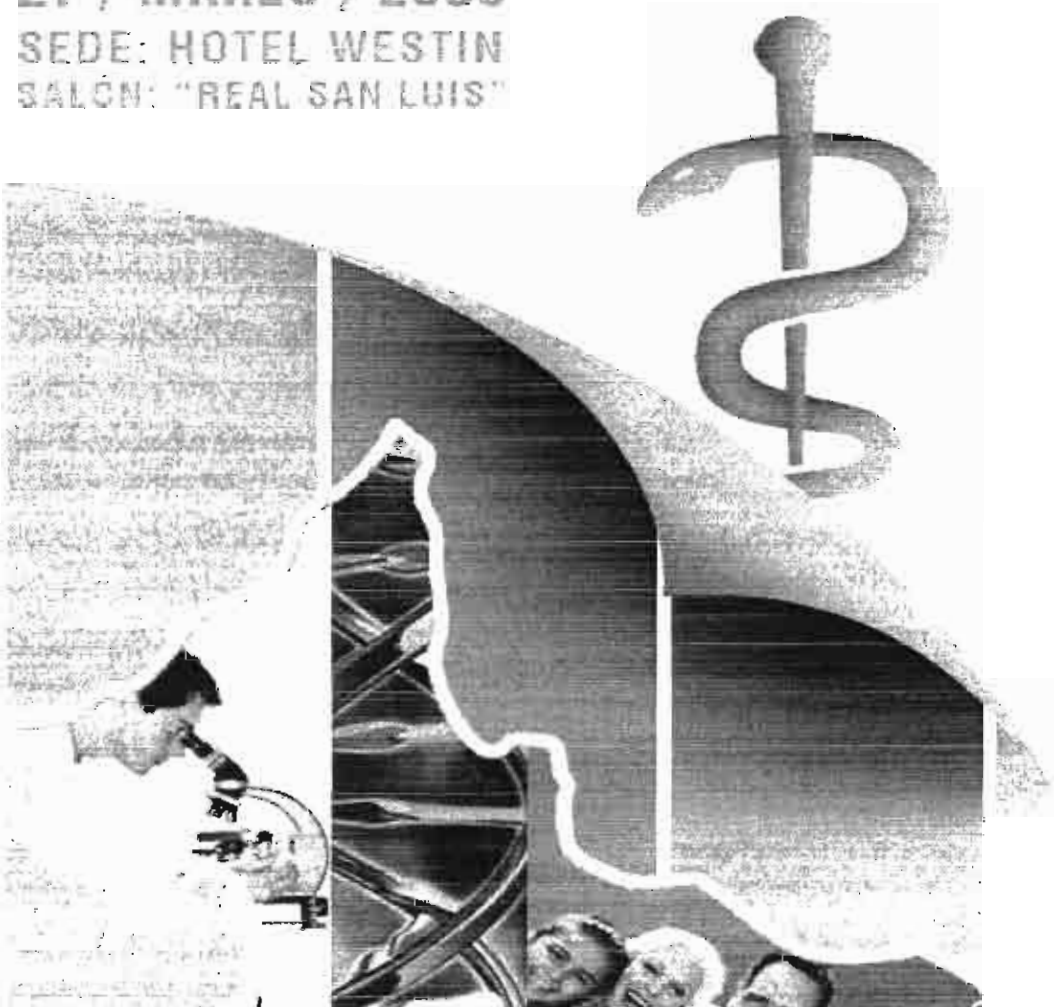
ANEXOS

3er FORO ESTATAL INTERINSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

27 / MARZO / 2009

SEDE: HOTEL WESTIN

SALÓN: "REAL SAN LUIS"



3C02. DESARROLLO Y APLICACIÓN DE UN NOMOGRAMA PARA LA DOSIFICACIÓN DE CEFEPIME EN NEONATOS CON INFECCIONES NOSOCOMIALES GRAVES

Correa-López T[1], Kühn Córdova IY[2,3], Lima-Rogel V[2,3] Moscosa-Santillán M[3], Romano-Moreno S[3].

1. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Ciudad de México

2. Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí

3. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí

srm@uaslp.mx

Objetivo. Individualizar la dosis de Cefepime (CFP) en neonatos con infecciones nosocomiales graves mediante la aplicación de un nomograma. **Material y métodos.** 1) Elaboración del nomograma para determinar la dosis a administrar a cada paciente. Se considera adecuado el régimen de dosificación que permite que la concentración de CFP sea por lo menos de 8 µg/mL durante el 60% del intervalo de dosificación. 2) Aplicación del nomograma para establecer la dosis de CFP en 20 neonatos. 3) Determinación cromatográfica de las concentraciones plasmáticas de CFP. Estudio aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". **Resultados.** Se desarrollaron dos nomogramas para determinar la dosis de CFP a administrar a cada paciente en función de su peso, altura, edad gestacional y aclaramiento de creatinina. A los pacientes se les administró una dosis de CFP promedio de 11.6 mg/kg. La concentración media de CFP (± desviación estándar) al 60% del intervalo de dosificación es de 11.97 (± 3.79) µg/mL. Se obtuvieron concentraciones plasmáticas de CFP mayores a 8 µg/mL en el 60% del intervalo de dosificación en 13 de los 20 pacientes (65%) ingresados al estudio. **Conclusiones.** El desarrollo y aplicación de nomogramas para la dosificación individualizada de CFP ha permitido la reducción del 61% de la dosis habitual de CFP (30 mg/kg) en los pacientes neonatales, con lo que se favorece la optimización de la terapia con esta cefalosporina logrando la adecuada evolución clínica del paciente, evitando la sobredosificación así como la generación de resistencia bacteriana. **Palabras Clave.** Cefepime, Nomograma, Neonatos.

XLII CONGRESO NACIONAL
DE CIENCIAS FARMACEUTICAS

RESÚMENES
de Trabajos Libres

CARTEL 106

Dapsona como tratamiento adyuvante de la epilepsia refractaria. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado, de grupos paralelos

Morales Ríos Olga Magdala[1,2], Ríos Castañeda Luis Camilo[1], Suástegui Román Roberto[1], Alvarado Alanís Jorge[1], Solís Fausto[2]

[1]Facultad de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Morelos
[2]Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

Introducción: a pesar del gran número de nuevos y viejos antiepilépticos que están en el mercado, el tratamiento de la epilepsia resulta inefectivo para un grupo de pacientes fármaco-resistentes. Aproximadamente 20% de los pacientes con epilepsia experimentan crisis o presentan importantes efectos adversos con los antiepilépticos existentes. Aunque se aprobaron nuevos fármacos durante la década pasada como terapia adyuvante para estos pacientes, los tratamientos resultan caros e inaccesibles. Por otro lado, la *dapsona*, un fármaco usado desde 1940 como terapia para lepra y más recientemente para infecciones de *Pneumocystis carinii*, tiene un perfil de efectos adversos bien conocidos.

Objetivo: determinar la eficacia y la seguridad de la *dapsona* (100 mg/día) como terapia adyuvante en epilepsia refractaria durante un periodo de tres meses en un análisis interim de un ensayo clínico para ofrecer a los pacientes una nueva opción de tratamiento.

Material y métodos: se diseñó un ensayo clínico, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos. Los porcentajes de reducción de crisis totales, parciales y generalizadas fueron comparadas entre los grupos de tratamiento usando la prueba t de student. Durante el estudio, a los pacientes se les determinaron las concentraciones de *dapsona* en plasma, metahemoglobina, fármacos antiepilépticos y pruebas de laboratorio con el objetivo de detectar los efectos adversos del fármaco. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética y realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Diseñamos los Case Report Form (CRF). El protocolo de investigación clínica fue conducido de acuerdo a las Guías Internacionales ICH-GCP.

Resultados y discusión: el presente trabajo es un análisis interim del periodo comprendido desde el 30 de diciembre de 2004 hasta el 20 de febrero de 2008, en el que se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria. Después de 3 meses de seguimiento, 12 pacientes fueron aleatorizados al grupo de *dapsona* y 7 al grupo placebo. En la fase de pre tratamiento los pacientes tenían 2 o más medicamentos antiepilépticos. El antiepiléptico más usado en ambos grupos fue el ácido valproico seguido por la carbamazepina. Los promedios de las concentraciones de los antiepilépticos se mantuvieron en los niveles terapéuticos en cada grupo de tratamiento. Para el grupo de *dapsona* el porcentaje de reducción de las crisis totales fue de 15.73% y para el placebo el -3.17%. Para las crisis parciales el porcentaje de reducción en el grupo de *dapsona* fue de 10.12% y para el grupo placebo fue de 6.57%, sin una diferencia estadísticamente significativa. Mientras que para las crisis generalizadas el porcentaje de reducción fue de 70.15% para el grupo de *dapsona* y para el placebo fue de -31.15, con una diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: los resultados de este análisis interim sugieren que la *dapsona* (100 mg/día) como terapia adyuvante en epilepsia refractaria es eficaz para reducir el número de crisis en epilepsia refractaria, tiene una mayor eficacia para reducir las crisis generalizadas que las crisis parciales, la disminución de las crisis no está relacionada con la concentración de *dapsona*, es segura porque los eventos adversos que se presentaron (mareos, urticaria, cefalea, nausea, nerviosismo) son posiblemente relacionados al medicamento del estudio y no graves.

CARTEL 107

Desarrollo y validación de un nomograma para la dosificación de *cefepime* en neonatos con infecciones nosocomiales graves

Correa López Tania[1], Kuhn Córdova Ingrid Yolanda[2,3], Lima Rogel María Victoria[2,3], Domínguez Ramírez Adriana Miriam[1], Cortés Arroyo Alma Rosa[1], Romano Moreno Silvia[3]

[1]Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco
[2]Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
[3]Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Introducción: las infecciones nosocomiales son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el recién nacido. El incremento de la resistencia bacteriana ha obligado al empleo de nuevos antibióticos efectivos en el tratamiento de infecciones graves, como *cefepime* (CFP). La dosificación de CFP en neonatos se ha establecido en 30 mg/kg, sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos dentro del programa de determinación de los niveles plasmáticos de CFP implementado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" (HCIMP) de San Luis Potosí, dicha dosis genera concentraciones plasmáticas de CFP superiores a las necesarias para la obtención de una respuesta terapéutica óptima en estos pacientes.

Objetivo: individualizar la dosis de CFP mediante la aplicación de un nomograma elaborado en base a un modelo farmacocinético poblacional desarrollado en el HCIMP.

Material y métodos: el presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del HCIMP con la siguiente metodología: 1) Elaboración del nomograma mediante la técnica de líneas paralelas, con la aplicación del modelo farmacocinético poblacional desarrollado en neonatos de este hospital y con base al parámetro farmacodinámico predictivo de la eficacia de CFP (t>CMI). Se considera adecuado el régimen de dosificación que genere concentraciones de CFP entre 5 y 17 μg/mL al 60% del intervalo de dosificación para patógenos cuya CMI sea ≤ 2 μg/mL, 2) Aplicación del nomograma para el establecimiento de la dosificación de CFP en 32 pacientes

con criterios de inclusión y exclusión definidos. La administración se realiza por infusión intermitente con duración de 30 minutos con intervalo de dosificación de 12 h. 3) Determinación cromatográfica de las concentraciones plasmáticas de CFP en 3 muestras sanguíneas de 500 µL por paciente obtenidas en la aplicación de la tercera dosis en los siguientes tiempos de muestreo: predosis, 1 y 6 horas tras el inicio de la infusión. La validación de los nomogramas se realizó mediante la determinación del porcentaje de pacientes dentro del rango de concentración establecido como óptimo.

Resultados y discusión: se desarrollaron dos nomogramas (A y B) para determinar la dosis de CFP a administrar a cada paciente en función de su peso, altura, edad gestacional y aclaramiento de creatinina. El nomograma A para dosificación de CFP en neonatos con edad gestacional de 25 a 35.6 semanas y el B para pacientes con edad gestacional de 36 a 42 semanas. A los pacientes se les administró una dosis de CFP promedio de 7.7 mg/kg mediante la aplicación del respectivo nomograma. Las concentraciones promedio de CFP (± desviación estándar) para cada tiempo de muestreo fueron de: 4.4 (± 2.3), 26.1 (± 21.7), 10.6 (± 5.3) µg/mL en predosis, a la 1 y 6 horas tras el inicio de la infusión respectivamente. La concentración media de CFP (± desviación estándar) al 60% del intervalo de dosificación fue de 9.2 (± 3.9) µg/mL. Con la aplicación de los nomogramas se obtuvieron concentraciones plasmáticas de CFP entre 5 y 17 µg/mL al 60% del intervalo de dosificación en el 87% de los pacientes incluidos en el estudio, se logró disminuir en un 74% la dosis de CFP aplicada en la UCIN del HCIMP lo cual genera un considerable ahorro en los cosros del tratamiento con este antibiótico.

Conclusiones: este trabajo demuestra la validez de la aplicación de los nomogramas desarrollados en la dosificación individualizada *a priori* de CFP en neonatos optimizando la terapia con esta cefalosporina, con lo cual se reduce el riesgo de sobredosificación, así como la generación de resistencia bacteriana.

CARTEL 108

Detección de errores de prescripción en recetas médicas de la consulta externa del primer nivel de atención en el sur-oriente de la ciudad de México

Olea Torres Jessel Verónica, Armenta Navarro Cecilia, Alvarado Martínez Martha Patricia, García Casas Mireya

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM

Introducción: los errores de medicación son incidentes prevenibles que pueden causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada del medicamento.

La prescripción de un fármaco no es un acto aislado, forma parte de un acto médico y relaciona al médico con otros profesionales, que son los que dispensan y administran el medicamento y el propio paciente que es quien lo recibe. Además del médico, intervienen, el farmacéutico y el personal de farmacia que validan y dispensan, y la enfermera o el propio paciente que administran.

Los errores que se producen en esa cadena son potencialmente lesivos para el paciente y por lo tanto deben ser prevenidos, evitados y corregidos. El daño que provocan esos errores está causado por la administración o no del medicamento adecuado, la dosis o vía de administración errónea, por los efectos tóxicos o por la ausencia del beneficio esperado. A todo ello hay que añadir el costo económico del medicamento y todo lo necesario para corregir el perjuicio causado.

Para llegar a la prescripción se necesita la colaboración de todos esos profesionales y todos deben contribuir para evitar el error. Conocer el proceso de la prescripción, lo que ocurre desde que el médico emite la orden hasta que el paciente recibe el medicamento, ayuda a prevenir los errores.

Objetivo: identificar los errores de prescripción más frecuentes en la consulta externa del primer nivel de atención en el sur-oriente de la Ciudad de México.

Material y métodos: se realizó un estudio observacional, retrolectivo, transversal y descriptivo; en donde se revisaron las recetas médicas del mes de Mayo del 2008 y se registro la edad, genero, diagnóstico y los errores de prescripción como la omisión de dosis, de vía de administración, de frecuencia de administración y de prescripción de medicamento; prescripción incorrecta de la dosis, de la vía de administración además error de escritura de medicamento y la receta ilegible. Los datos contenidos en las recetas fueron capturados y analizados a través de Esradística Descriptiva, frecuencia y proporción. Empleando el programa Microsoft Excel 2007.

Resultados y discusión: se revisaron un total de 4480 recetas; las cuales se prescribieron a 1293 (28.8%) hombres y 3152 (70.4%) mujeres. La edad encontrada fue desde los 5 días de nacimiento hasta los 99 años de edad. Los principales diagnostico registrados fueron de tipo respiratorio en 16.8%, de tipo circulatorio como la Hipertensión Arterial en 12.9%, posteriormente de tipo endocrino como la Diabetes Mellitus en 10%. Cabe señalar que en un 30.7% de las recetas no indicaron el diagnóstico. Los principales errores de prescripción encontrados fueron: la receta ilegible en un 30.7% seguido de la descripción incompleta del medicamento en 8.6% y la omisión de la vía de administración con 7.5%. La presencia de la receta escrita a mano eleva la probabilidad de cometer errores de medicación.

Conclusiones: los errores de prescripción se hicieron presentes en un 67% de todas las recetas analizadas de la consulta externa del primer nivel de atención en el sur-oriente de la Ciudad de México siendo la causa principal lo ilegible de la receta. Para lo cual se recomienda evitar órdenes verbales, escribir de forma clara, precisa y sin abreviaturas. Asimismo, contar con un Farmacéutico que apoye en la detección de los errores de medicación relativos a la prescripción antes de que puedan llegar a ocasionar un efecto negativo en la salud del paciente.