



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS

**PROPUESTA DE VARIABLES A INCLUIR EN UN
MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE
AMIKACINA EN PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO**

Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico

Prof. Patrocinante y Director:

Dra. Marcela Jirón A.
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Prof. Co-director:

Dra. Leslie Escobar O.
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

ALFREDO IGNACIO FIGUEROA MOYA

Santiago, Chile

2019

Agradecimientos

A mi familia, Mónica, Pablo, Rosita, Paula, Daniela, María Paz, que me enseñaron todo sobre el esfuerzo, la disciplina, la constancia, la fortaleza, la motivación y el cariño que hay que tener frente a cualquier situación.

A David Quiñones Guerrero, por su infinita paciencia, cariño, amor y compañerismo.

A mis amigos y amigas de la Universidad: Karina, Alison, César, Lorena, Carolina, Manuela, Maite, Fernando, Jesús y Tamara, por compartir conmigo tantos lindos recuerdos.

A Francisca, Camila, Valentina C., Macarena, Valentina R., Marion y Victoria, por siempre estar presentes y escucharme cada vez que lo necesito, por las risas.

A mis amigos del condominio Andrés, Javier, Benjamín, Matías, Antonio, Diego e Iván, por el compañerismo, las historias, las palabras, la paciencia, los insultos y burlas.

A Leslie Escobar, por la amabilidad, la crítica, por ser mi guía y mentora durante el final del proceso universitario.

A la gente de la facultad de medicina, que me acogió con mucha amabilidad y cariño durante el desarrollo de mi memoria: Nancy, Angélica, María Estela, Mario, Dr. Quezada y Dra. Suau.

A Daniela Poblete y Constanza Rivera.

A Claudia, Gabriela, Elena, Andrés, Felipe, Javiera, Claudio y Roxana, por su entrega, enseñanzas y excelente disposición.

A los pacientes de la UPCP del HEGC. Este trabajo es por y para ustedes, gracias.

Dedicatoria

A mi familia, a David, a los pequeños pacientes. -

“Siempre se puede, siempre se puede, siempre se puede”

V. y C. Baudelaire, Lemony Snicket, S. A. U.

Resumen

Introducción: Amikacina es un antibiótico ampliamente utilizado en los esquemas de tratamiento de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Monitorizar sus niveles plasmáticos permite cumplir objetivos farmacológicos de eficacia y seguridad. Sin embargo, entre los pacientes críticos pediátricos, existe una alta variabilidad fisiopatológica que condiciona la dosificación inicial de amikacina, retardando la obtención de niveles adecuados. Por esta razón, es necesario identificar covariables que influyen sobre su farmacocinética y con ello facilitar el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional en el paciente crítico pediátrico con el que se pueda optimizar su dosificación.

Metodología: Un estudio analítico observacional prospectivo y retrospectivo fue realizado sobre monitorizaciones plasmáticas de amikacina en los pacientes de la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico (UPCP) del Hospital Exequiel González Cortés (HEGC) entre mayo y octubre 2018. Pacientes de más de 1 mes de vida que recibieron tratamiento con amikacina por sospecha o confirmación de infección por microorganismos gram negativos y que tuvieron ≥ 1 monitorización de amikacina a distintos tiempos desde la administración de amikacina (1,5; 2; 3,5; 6; 8 y 24 horas) fueron incluidos. Pacientes en terapia de reemplazo renal fueron excluidos. Considerando el modelo farmacocinético de 1 compartimento, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para cada paciente y para la muestra total de estos. Los parámetros farmacocinéticos volumen de distribución aparente (V_d), *clearance* (CI), tiempo de vida media de eliminación ($T_{1/2}$) y concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fueron estimados a través del método bayesiano usando el programa Precise PK®. Los pacientes fueron clasificados en función de condiciones clínico-fisiopatológicas específicas para analizar posibles asociaciones entre dichas condiciones y la variabilidad farmacocinética de amikacina, comparando cada grupo de pacientes con un grupo control que no presentó dicha condición clínico-fisiopatológica durante la monitorización de amikacina. La correlación entre distintas covariables con V_d y CI (edad, talla peso, superficie corporal (SC), débito urinario (DU), balance hídrico acumulado (BHA), creatinina plasmática (CrPL), nitrógeno ureico (BUN) y *clearance* de creatinina (CICr)) se estudió a través de regresiones lineales y no lineales. Adicionalmente, el cumplimiento de los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) fue evaluado estableciendo como meta terapéutica una relación entre concentración plasmática máxima y concentración inhibitoria mínima ($C_{m\acute{a}x}/C_{IM}$) > 8-10 y una relación entre el área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo y CIM (ABC/CIM) > 70. Los datos fueron analizados en GraphpadPrism® 8.0.1 y Excel 2013®. Se definió un valor-p con umbral

alfa de 0,05 para determinar diferencias con significancia estadística entre grupos comparados utilizando Mann-Whitney.

Resultados: Se analizaron 146 monitorizaciones de amikacina en 86 pacientes, las que incluyeron un total de 294 niveles plasmáticos registrados. La mediana y rango intercuartílico (RIQ) de edad y peso fueron de 1,6 [16] años y 11 [81] kg, respectivamente. Los pacientes recibieron una dosis diaria promedio de amikacina de 15 mg/kg. Una prevalencia de *clearance* renal aumentado (CRA) en un 62% de las monitorizaciones fue encontrada, asociándose a una concentración plasmática de amikacina significativamente menor a todos los tiempos. Los parámetros farmacocinéticos individuales estimados fueron 1,6 [22,6] L/h para Cl; 0,36 [5,82] L/kg para Vd; 108 [490] mg*h/L para ABC; 1,8 [7,7] h para T $\frac{1}{2}$ y 38,8 [71,6] mg/L para Cmáx. Los pacientes con shock séptico/sepsis mostraron tener una menor exposición global a amikacina comparados con su grupo control (ABC = 82,5 mg*h/L versus 104,2 mg/h/L; valor-p = 0,0038), mientras que los pacientes con enfermedad oncohematológica activa mostraron un Cl elevado en relación a su control (5,05 L/h versus 1,57 L/h; valor-p = <0,0001). Tanto los pacientes con Síndrome de Down como aquellos con uso de DVA-diuréticos mostraron parámetros Vd y T $\frac{1}{2}$ significativamente mayores en comparación con su grupo control respectivo (Vd = 0,42 L/kg versus 0,33 L/kg, valor-p = 0,0110; Vd = 0,37 L/kg versus 0,33 L/kg, valor-p = 0,0200 y T $\frac{1}{2}$ = 2,2 h versus 1,7 h, valor-p = 0,0062; T $\frac{1}{2}$ = 1,9 h versus 1,5 h, valor-p = 0,0007, respectivamente), mientras que el Cl obtenido para ambos grupos demostró ser significativamente menor en dicha comparación (Cl = 0,86 L/h versus 1,69 L/h; valor-p = 0,0286 y 1,58 L/h versus 1,80 L/h, valor-p = 0,0159, respectivamente). El cumplimiento FC/FD para Cmáx/CIM fue mayor que para ABC/CIM en todos los análisis. Se identificó correlación entre Cl y la edad, talla, peso y SC, mientras que Vd mostró correlación con la edad, peso y SC.

Conclusión: Diversas variables podrían influir sobre la farmacocinética de amikacina. El CRA podría disminuir la efectividad de la terapia antimicrobiana, por lo que se recomienda su pesquisa al ingreso del paciente a la unidad. Cmáx/CIM es útil como estimador de eficacia, contrario a lo obtenido para ABC/CIM en este trabajo. Se proponen como covariables influyentes para Vd la edad, peso, SC, diagnóstico de Síndrome de Down, enfermedad oncohematológica activa y uso de DVA-diuréticos, mientras que para Cl la edad, peso, SC, talla, BHA (+), diagnóstico de Síndrome de Down, enfermedad oncohematológica activa, uso de DVA-diuréticos y CrPL sobre nivel normal.

Abstract

Proposal of variables to be included in a popPK model of amikacin in critically ill pediatric patients

Introduction: Amikacin is an aminoglycoside antibiotic widely used in Intensive Care Units (ICU) treatment scheme. Therapeutic amikacin monitoring helps to obtain efficacy and safety treatments. However, critically ill pediatric patients have a high pathological and physiological variability that affect the initial dosage of amikacin, obtaining inadequate amikacin plasma levels. It is necessary to evaluate covariates that influence on the pharmacokinetics to develop a pharmacokinetic population model in the critical pediatric patient to optimize the dosage regimen.

Methodology: An observational prospective and retrospective analytical study conducted at Exequiel González Cortés Hospital between May and October 2018, based on therapeutic amikacin plasma monitoring in pediatric patients of the Critical Care Unit. Pediatric patients over 1 month-old who received amikacin treatment for suspicion or confirmation of infection by gram-negative microorganisms, and who had ≥ 1 amikacin monitoring at different times since the administration of amikacin (1.5, 2, 3.5, 6, 8 and 24 hours), were included. Patients in renal replacement therapy were excluded. Pharmacokinetic model of 1 compartment was considered to calculate the pharmacokinetic parameters. The pharmacokinetic parameters volume of distribution (Vd), clearance (Cl), half-life ($T_{1/2}$) and maximal concentration (C_{max}) were estimated using the Bayesian method by Precise PK® software. Patients were classified according to specific clinical-pathophysiological conditions to analyze possible associations between those conditions and the pharmacokinetic variability of amikacin. The correlation between different covariables with Vd and Cl was determined by linear and non-linear regressions. Additionally, compliance with the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters (PK/PD) were evaluated. PK/PD therapeutic goal of the relation between maximal plasmatic concentration and minimal inhibitory concentration (C_{max}/CIM) > 8-10; and a relation among the area under de plasma level-time curve versus time and CIM (AUC/CIM) > 70 were defined. Data were analyzed in GraphpadPrism® 8.0.1 and Excel 2013®.

Results: 146 monitoring of amikacin were analyzed in 86 patients, including a total of 294 registered plasma levels. The median and interquartile range (RIQ) of age and weight were 1.6 [16] years and 11 [81] kg, respectively. Patients received an average daily dose of amikacin of

15 mg/kg. A prevalence of augmented renal clearance (ARC) was found in 62% of the monitoring, which was associated with a significantly lower plasma concentration of amikacin at all times. The estimated individual pharmacokinetic parameters were 1.6 [22.6] L/h for Cl; 0.36 [5.82] L/kg for Vd; 108 [490] mg * h/L for AUC; 1.8 [7.7] h for T $\frac{1}{2}$ and 38.8 [71.6] mg/L for Cmax. Patients with septic shock/sepsis had a lower overall exposure to amikacin compared with their control group (AUC = 82.5 mg * h/L versus 104.2 mg* h/L, p-value = 0.0038), while patients with active onco-hematological disease showed a significantly elevated Cl in relation to its control (5.05 L/h versus 1.57 L/h, p-value = <0.0001). Both patients with Down syndrome and those who use DVA-diuretics showed significantly higher Vd and T $\frac{1}{2}$ compared to their respective control group (Vd = 0.42 L/kg versus 0.33 L/kg, p-value = 0.0110; Vd = 0.37 L/kg versus 0.33 L/kg, p-value = 0.0200 and T $\frac{1}{2}$ = 2.2 h versus 1.7 h, p-value = 0.0062; T $\frac{1}{2}$ = 1.9 h versus 1.5 h, p-value = 0.0007, respectively), while Cl obtained for both groups proved to be significantly lower in the comparison (Cl L / h = 0.86 versus 1.69 L/h, p-value = 0.0286 and 1.58 L/h versus 1.80 L/h, p-value = 0.0159, respectively). The FC/FD compliance for Cmax/CIM was considerably higher than the one for AUC/CIM in all the analyzes. Correlation was identified between Cl and age, height, weight, SC, while Vd was correlated with age, weight and SC.

Conclusion: Several variables could influence the pharmacokinetics of amikacin. ARC could decrease the effectiveness of the antimicrobial therapy, that is why it is recommended to research its presence at the patient's admission to the critical care unit. Cmax/CIM is useful as an estimator of efficacy, contrary to what was obtained for AUC/CIM. However, it is not recommended to underestimate the latter and it is suggested to better investigate its predictive capacity. Age, weight, SC, diagnosis of Down syndrome, active oncohematological disease and use of vasoactive drugs-diuretics are proposed as influential covariables for Vd, while age, weight, SC, height, cumulative positive water balance, diagnosis of Down syndrome, active oncohematological disease, use of vasoactive drugs-diuretics and plasma creatinine at normal level are the ones suggested for Cl

Índice de tablas

Tabla 1: Caracterización demográfica, bioquímica y de administración de amikacina de pacientes en estudio.....	17
Tabla 2. Datos mórbidos e infectológicos de los pacientes del estudio.....	18
Tabla 3. Mediana de parámetros farmacocinéticos individuales de amikacina	21
Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de la muestra	22
Tabla 5: Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales entre monitorizaciones con balance hídrico acumulado positivo y monitorizaciones con balance hídrico acumulado negativo	23
Tabla 6: Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales según diagnóstico durante la monitorización.....	24
Tabla 7: Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales según condición fisiopatológica durante la monitorización.	25
Tabla 8: Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales entre monitorizaciones con creatinina plasmática por sobre nivel normal y monitorizaciones con creatinina plasmática dentro de rango normal.	25
Tabla 9: Comparación de concentraciones plasmáticas de amikacina a distintos tiempos en ausencia o presencia de clearance renal aumentado.	55

Índice de figuras

Figura 1: Distribución de clearance de creatinina según presencia o ausencia de clearance renal aumentado.....	19
Figura 2: Variación de concentración plasmática de amikacina en el tiempo en presencia o ausencia de clearance renal aumentado.	20
Figura 3: Perfil de concentración plasmática de amikacina versus tiempo.	22
Figura 4: Evaluación de relaciones Farmacocinéticas/Farmacodinámicas para amikacina en monitorizaciones donde hubo aislamiento de patógeno.	27
Figura 5: Evaluación de relación Farmacocinética/ farmacodinámica según concentración inhibitoria mínima de amikacina.	29
Figura 6: Identificación de covariables antropométricas y edad para volumen de distribución aparente.....	30
Figura 7: Identificación de covariables biológicas para volumen de distribución aparente.	31
Figura 8: Identificación de covariables antropométricas y edad para clearance de amikacina.	32
Figura 9: Identificación de covariables biológicas para clearance de amikacina.	33

Abreviaturas

ABC	Área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo
ADME	Absorción, Distribución, Metabolización y Excreción
AMK	Amikacina
CIM	Concentración inhibitoria mínima
C_{basal}	Concentración plasmática basal
CI	<i>Clearance</i>
CI Cr	<i>Clearance</i> de creatinina
C_{máx}	Concentración plasmática máxima
C_{min}	Concentración plasmática mínima
C_{peak}	Concentración plasmática peak
C_{pl}	Concentración plasmática
CRA	<i>Clearance</i> renal aumentado
CrPL	Creatinina plasmática
C_{1,5}	Concentración plasmática 1,5 horas post administración
C₂	Concentración plasmática 2 horas post administración
C_{3,5}	Concentración plasmática 3,5 horas post administración
C₆	Concentración plasmática 6 horas post administración
C₈	Concentración plasmática 8 horas post administración
C₂₄	Concentración plasmática previa a la siguiente administración
C_n	Concentración plasmática a las n horas post administración, siendo n = tiempo en horas desde la infusión del fármaco hasta las 24 horas
DVA	Drogas vasoactivas
eVFG	Velocidad de filtración glomerular estimada
EPA	Efecto post antibiótico
FC/FD	Farmacocinético/Farmacodinámico

FONDECyT	Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico
HEGC	Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés
IRA	Injuria renal aguda
ITU	Infección del tracto urinario
MTF	Monitorización terapéutica de fármacos
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
PK	<i>Pharmacokinetics</i> , (Farmacocinética)
PK/PD	<i>Pharmacokinetic/Pharmacodynamic</i>
RIQ	Rango intercuartílico
RNPT	Recién nacido de pretérmino
RNT	Recién nacido de término
SC	Superficie corporal
T ½	Tiempo de vida media de eliminación
TRR	Terapia de reemplazo renal
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UPCP	Unidad de Paciente Crítico Pediátrico
Vd	Volumen de distribución aparente
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva

Índice de contenido

Agradecimientos	I
Dedicatoria	II
Resumen	III
Abstract	V
Índice de tablas	VII
Índice de figuras	VIII
Abreviaturas	IX
Índice de contenido	XI
1. Introducción	1
1.1. Farmacocinética y monitorización terapéutica de fármacos en pediatría	1
1.2. Paciente crítico pediátrico	2
1.3. Amikacina	3
1.4. Estudios farmacocinéticos poblacionales	4
2. Objetivos	6
2.1. General	6
2.2. Específicos	6
3. Metodología	7
3.1. Descripción del estudio	7
3.2. Fase clínica	7
3.2.1. Comité de ética	7
3.2.2. Recolección de datos de pacientes	8
3.2.3. Determinaciones de episodios y monitorizaciones de amikacina	11
3.2.4. Determinación de variabilidad de concentración plasmática de amikacina en presencia o ausencia de <i>clearance</i> renal aumentado.	12
3.3. Fase farmacocinética	12

3.3.1. Estimación de parámetros farmacocinéticos.....	12
Método bayesiano.....	12
Método simple o <i>Naïve</i>	13
3.3.2. Determinación de parámetros farmacocinéticos asociados a condición clínica-fisiopatológica particular	14
3.3.3. Relación farmacocinética/farmacodinámica de la muestra.....	14
Monitorizaciones con patógeno aislado durante episodio	15
CIM amikacina supuesta	15
3.3.4. Determinación de covariables para volumen de distribución aparente y <i>clearance</i>	15
3.4. Análisis estadístico.	16
4. Resultados.....	17
4.1. Descripción de muestra y de administración de amikacina.....	17
4.1.1. Datos clínicos de pacientes	18
4.1.2. <i>Clearance</i> renal aumentado.....	19
4.2. Parámetros farmacocinéticos de estudio	21
4.2.1. Parámetros farmacocinéticos individuales	21
4.2.2. Parámetros farmacocinéticos de la muestra (<i>método Naïve</i>).....	22
4.3. Parámetros farmacocinéticos asociados a condición clínica particular	23
4.4. Relación farmacocinética/farmacodinámica y eficacia terapéutica	27
4.4.1. Monitorizaciones de amikacina que contaron con identificación microbiológica ...	27
4.4.2. Trabajo empírico de la totalidad de monitorizaciones a través de CIM estimadas.....	28
4.5. Identificación de covariables para volumen de distribución aparente y <i>clearance</i> ...	30
4.5.1. Volumen de distribución aparente de amikacina.....	30
4.5.2. <i>Clearance</i> de amikacina.....	32
5. Discusión	34
6. Conclusión.....	45

7. Referencias.....	46
8. Anexos.....	51
8.1. Técnica de medición de amikacina plasmática Cobas®	51
8.2. Permisos	53
8.2.1. Aprobación del estudio por dirección del Hospital Dr. Exequiel González Cortés.....	53
8.3. Relativo a amikacina.....	55
8.3.1. Concentración plasmática de amikacina en función del <i>clearance</i> renal.	55

1. Introducción

1.1. Farmacocinética y monitorización terapéutica de fármacos en pediatría

La farmacocinética corresponde al estudio matemático de los cambios de las concentraciones de un fármaco contenido en una matriz biológica determinada y en función del tiempo, debidos a distintos procesos fisiológicos que lo afectan^{1,2}. Para su comprensión se definen cuatro etapas que describen las alteraciones y procesos a los que se somete el fármaco en el organismo, siendo estas, absorción, distribución, metabolismo y excreción, más conocidas como ADME¹.

Cada una de esas etapas se puede asociar a una medida que nos entrega información acerca del fármaco en un instante determinado, las que son denominadas “parámetros farmacocinéticos”. Estos corresponden principalmente al volumen aparente de distribución, el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, el *clearance* y el tiempo de vida media de eliminación.

La farmacocinética es abordada en el campo clínico a través de la monitorización terapéutica de fármacos (MTF), como una herramienta útil para lograr efectividad y seguridad de la terapia de los pacientes³. A través de la medición de la concentración de un fármaco en distintos fluidos biológicos, normalmente sangre, a tiempos determinados, se obtienen parámetros farmacocinéticos individuales que permiten luego ajustar la dosis en cada paciente³. Su implementación se lleva a cabo para fármacos con una buena correlación entre efecto farmacológico y concentración plasmática, frecuentemente con estrecho margen terapéutico, o en situaciones de una alta variabilidad inter e intraindividual en su farmacocinética³⁻⁵.

Al avocarse al tratamiento de las enfermedades de los pacientes pediátricos, es de esperar el encontrarse con un volumen escaso de información disponible acerca de terapéutica para esta población, situación por la cual se les ha denominado “huérfanos terapéuticos” en la década de 1960, por el Dr. Harry C. Shirkey⁶.

El uso de medicamentos en pediatría es desafiante debido a que el paciente pediátrico se encuentra en continuos cambios fisiológicos, los que están asociados al desarrollo y crecimiento, pudiendo afectar directa e indirectamente su farmacocinética y farmacodinamia⁷. Desde el punto de vista farmacocinético, todas las etapas del ADME son distintas a las conocidas del paciente adulto.

Así, se han descrito cambios a nivel del proceso de absorción, como el aumento de la actividad intestinal en la infancia temprana, la elevación del pH intraluminal del tracto digestivo en neonatos, y alteración de la microflora intestinal en esta etapa⁸.

Por otra parte, el volumen de distribución aparente para fármacos hidrofílicos es mayor en los niños que en los adultos, siendo aún mayor en los recién nacidos debido a que la fracción de agua corporal es en general muy alta, así como también es variable la concentración de proteínas plasmáticas⁹.

En cuanto al proceso de metabolización de fármacos, se ven reducidas tanto las reacciones de Fase I como las de Fase II, debido a una disminución de la capacidad metabólica de enzimas citocromo P450 y de reacciones de glucuronización en recién nacido, respectivamente⁸.

Finalmente, en relación a la excreción de fármacos, tanto la secreción tubular como la filtración glomerular se encuentran reducidas en neonatos¹⁰, situación que afecta directamente el *clearance* de aquellos fármacos que son eliminados a través del sistema renal^{8,11}.

1.2. Paciente crítico pediátrico

El paciente crítico pediátrico se caracteriza por encontrarse en condiciones graves de salud y por cumplir con requerimiento de soporte vital como ventilación mecánica invasiva o no invasiva, soporte hemodinámico farmacológico o mecánico, necesidad de intervención quirúrgica inmediata, entre otros, lo que conlleva un complejo contexto fisiopatológico que debe ser considerado a la hora de abordar la terapia farmacológica¹².

El empleo de antibióticos en el paciente crítico pediátrico es un constante desafío para los intensivistas debido a que cada vez ingresan más pacientes con estados fisiopatológicos avanzados y severos a las UPCP¹³. Además, estos pacientes tienen un riesgo mayor de padecer infecciones nosocomiales^{14,15}.

Por otra parte, la sepsis y el shock séptico son condiciones con una alta prevalencia en las unidades de paciente crítico, encontrándose entre un 5,9 y un 26% de los ingresos a UPCP¹⁶.

La *Sepsis Surviving Campaign* demanda un conocimiento precoz y manejo agresivo para mejorar el pronóstico de vida de los pacientes con robusta evidencia de que un control antibiótico a tiempo es una intervención indispensable y significativa en cuanto a morbimortalidad de un paciente infectado¹⁷⁻²¹. Así, la optimización de la terapia antibiótica es una de las principales metas a la hora de abordar estos pacientes.

Las alteraciones farmacocinéticas descritas de los pacientes críticos pediátricos se encuentran condicionadas por su contexto fisiopatológico, afectando principalmente el Vd y CI de fármacos hidrofílicos, lo que explica la mayor variabilidad inter e intra sujeto en comparación con un paciente pediátrico no crítico. Esto conlleva una consecuente dificultad para el análisis y el tratamiento farmacológico antibiótico de dichos pacientes, tema acerca del cual existe una reducida cantidad de información disponible²².

Los mecanismos fisiopatológicos que pueden alterar la disposición de antibióticos son aquellos que ocurren principalmente a nivel de fluido extracelular y la función renal²³. Es así como en casos de ascitis o efusiones pleurales se pueden obtener menores concentraciones de fármaco, mientras que en casos de falla renal o injuria renal aguda podría ocurrir lo contrario²³.

Recientemente se ha descrito el fenómeno de *clearance* renal aumentado en el paciente crítico pediátrico en un estudio realizado por Avedissian y cols., fenómeno que afectaría principalmente aquellos fármacos que se eliminan por vía renal. Además, se determinó que la tasa de prevalencia de este fenómeno es de un 12% en la población pediátrica crítica²⁴.

1.3. Amikacina

Amikacina es un antibiótico perteneciente a la familia de los aminoglicósidos que se utiliza ampliamente en la práctica clínica pediátrica²⁵. Este fármaco cuenta con naturaleza química polar y presenta una pobre absorción gastrointestinal, motivo por el cual su administración es por vía parenteral. Su Vd es bajo, presenta un bajo porcentaje de unión a proteínas y su eliminación es principalmente por vía renal²⁶.

Amikacina forma parte de los esquemas antibióticos triasociados, de uso frecuente en las UPCP, normalmente de uso empírico junto a un glicopéptido y un betalactámico para ampliar espectro hacia infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes en pacientes con sospecha de infecciones de alto riesgo²⁷.

Entre los efectos adversos de amikacina se encuentran la nefro y ototoxicidad debido a su acción intracelular, siendo estos efectos dependientes de la concentración plasmática que obtenga el paciente²⁸. Se han descrito interacciones farmacológicas con otros nefrotóxicos u ototóxicos, como otro aminoglucósido, antibióticos betalactámicos, vancomicina, entre otros, pudiendo verse disminuido el aclaramiento renal o llegando a generarse pérdida de audición por daño coclear. Por otra parte, su uso concomitante con polimixinas parenterales o bloqueantes neuromusculares puede aumentar el riesgo de bloqueo neuromuscular y de debilidad del músculo esquelético²⁹.

Amikacina tiene un estrecho margen terapéutico, y su concentración en sangre tiene correlación con su efecto farmacológico, clasificándose como un antibiótico “concentración dependiente”, lo que significa que debe alcanzar una relación entre la concentración plasmática máxima y la concentración inhibitoria mínima bacteriana mayor a 8-10 ($\frac{C_{m\acute{a}x}}{CIM} > 8 - 10$) como parámetro FC/FD de eficacia terapéutica³⁰. Ambas características (de seguridad y eficacia) convierten a amikacina en candidata para la monitorización terapéutica de fármacos^{3,31}. Adicionalmente, se ha descrito la relación FC/FD $\frac{ABC}{CIM} > 70$ como posible meta terapéutica en paciente crítico³².

En cuanto al mecanismo de acción de amikacina, ésta presenta actividad bactericida con acción farmacológica mediada a través de su unión al receptor RNA 16S de la subunidad 30S ribosomal bacteriana, afectando directamente la síntesis de proteínas esenciales para el ciclo vital bacteriano²⁶. Cuenta con un efecto post antibiótico (EPA) que va desde los 30 minutos a las 7 horas, relacionado directamente con la concentración y tiempo de exposición de amikacina.²⁹

Amikacina presenta actividad frente a microorganismos gram negativos principalmente, abarcando las enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp*, *Campylobacter*, *Acinetobacter spp*. (estos últimos cuatro son sensibles con menor frecuencia). Además, cuenta con cierta actividad frente a bacterias gram positivas, como *S. aureus* sensible a meticilina. Los microorganismos anaerobios son resistentes a amikacina²⁹.

1.4. Estudios farmacocinéticos poblacionales

La farmacocinética poblacional estudia la variabilidad asociada a parámetros farmacocinéticos como Vd y Cl para una dosis de fármaco administrada en un grupo específico de la población con características comunes, lo que lleva a establecer una relación entre la fisiopatología de los sujetos de estudio y la respuesta biológica al uso del fármaco^{33,34}. Esto permite generar modelos farmacocinéticos para la toma de decisiones clínicas, como el cambio de la dosis administrada de un medicamento para alcanzar la efectividad terapéutica individual.

Para el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional se deben seguir a grandes rasgos cuatro pasos principales, siendo el primero, el análisis de los datos generales de los pacientes; segundo, la obtención de parámetros farmacocinéticos poblacionales; tercero, la estimación de la relación entre dichos parámetros farmacocinéticos y diferentes covariables, y finalmente,

la utilización de un software o programa de modelización para la construcción del modelo en el análisis previo de las covariables estimadas por el investigador^{4,35}.

La búsqueda de la relación que puede existir entre covariables y parámetros farmacocinéticos poblacionales, tiene por objetivo identificar aquellos predictores que expliquen en parte la variabilidad de dichos parámetros. Este procedimiento se realiza generalmente utilizando paquetes estadísticos que son capaces de identificar cuál(es) de estas variables influye(n) significativamente sobre un determinado parámetro farmacocinético³⁶.

Finalmente, el modelo es construido a través de la prueba de las covariables seleccionadas añadiéndolas una por una y quitándolas luego de la misma forma para evaluar su influencia directa en el modelo completo³⁶.

Dicho todo lo anterior, y dada la limitada información que actualmente existe para el ajuste de dosis de amikacina en pacientes críticos pediátricos, es necesario desarrollar modelos farmacocinéticos poblacionales ajustados a la realidad de los pacientes que utilizan este antibiótico, para conseguir con ello, la mejor respuesta terapéutica y la menor toxicidad.

2. Objetivos

2.1. General

Proponer variables a incluir en el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional de amikacina para pacientes críticos pediátricos.

2.2. Específicos

- 1) Estimar los parámetros farmacocinéticos de los pacientes estudiados (según el modelo farmacocinético de 1 compartimento).
- 2) Identificar subgrupos de pacientes pediátricos en los cuales el comportamiento farmacocinético de amikacina es distinto a la media obtenida por el modelo.
- 3) Describir y evaluar el cumplimiento de parámetros FC/FD según los parámetros obtenidos.
- 4) Determinar las covariables que podrían influir en la construcción del modelo para describir el Vd y el Cl.

3. Metodología

3.1. Descripción del estudio

Estudio de tipo analítico observacional desarrollado en la Unidad de Paciente Crítico (UPC) del HEGC. La recolección de datos retrospectivos fue realizada durante los años 2015, 2016 y 2017, mientras que el análisis de estos y recolección de datos prospectivos se realizó durante los meses de mayo a octubre del año 2018.

3.2. Fase clínica

Los datos de pacientes que contaron con medición de niveles plasmáticos de amikacina y que fueron evaluados por parte del equipo de Farmacia Clínica del hospital fueron utilizados.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes que hubieran recibido tratamiento antibiótico con amikacina y que cuenten con determinación de niveles plasmáticos.
- Pacientes mayores de 28 días.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en terapia de reemplazo renal (TRR) de cualquier tipo (hemodiálisis, peritoneodiálisis o hemofiltración).
- Pacientes en plasmaféresis.

3.2.1. Comité de ética

El presente estudio se encuentra dentro del marco del proyecto FONDECYT 11150935, el que contó con la aprobación por parte del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur, memo n°613/215.

La aprobación del estudio por parte de la dirección del HEGC se encuentra en el apartado de anexos del presente escrito (8.2.1.).

3.2.2. Recolección de datos de pacientes

Una base de datos histórica de registros de farmacocinética clínica fue utilizada (años 2015, 2016, 2017) y adicionalmente se realizó una recolección de datos prospectiva.

La información reunida para cada paciente en estudio se organizó en una nueva base de datos que contemplaba los siguientes campos para cada uno de los pacientes:

- Antecedentes personales:
 - ✓ Código del paciente: se definió como las letras iniciales del nombre, seguidas de los últimos tres dígitos del RUT de cada paciente.
 - ✓ Servicio/cupo
 - ✓ Número de ingreso al estudio
 - ✓ Episodio de monitorización de amikacina
 - ✓ Sexo: masculino o femenino
 - ✓ Término gestacional: recién nacido de término (RNT) o recién nacido de pretérmino (RNPT)
 - ✓ Fecha de nacimiento: formato dd-mm-aaaa
 - ✓ Edad al día de la monitorización de amikacina (años). Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a las categorías establecidas por la OMS para edades pediátricas³⁷.
- Antropométricos:
 - ✓ Peso (Kg)
 - ✓ Superficie corporal (m²)
 - ✓ Talla (cm): En caso de que no existiera registro de la talla y fuera imposible medir al paciente, se estimó por medio de las curvas de la OMS en menores de 6 años y los patrones de crecimiento para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes desde el nacimiento hasta los 19 años³⁸⁻⁴⁰.

- Mórvidos:
 - ✓ Diagnóstico de ingreso a UPC
 - ✓ Diagnóstico por el cual el paciente requirió el uso de amikacina
 - ✓ Comorbilidades
 - ✓ Trisomía XXI (1: sí, 0: no)
 - ✓ Días de ventilación mecánica invasiva al momento de la monitorización de amikacina
 - ✓ Infecciosos: patógeno aislado, CIM (concentración inhibitoria mínima de amikacina) y cultivos durante el episodio.

- Pruebas bioquímicas:

Realizadas durante el día de monitorización de amikacina o dentro del episodio.

 - ✓ Albúmina plasmática
 - ✓ Nitrógeno ureico
 - ✓ Creatinina plasmática

- Velocidad de filtración glomerular (eVFG):

La eVFG se calculó a través de la fórmula de Schwartz para pacientes cuya edad fuese igual o mayor a un año (Ec. 1), mientras que para pacientes con edad menor se utilizó la fórmula de Swchartz actualizada (Ec. 2)^{41,42}.

$$eVFG = 0,413 * \frac{talla (cm)}{CrPL (mg/dL)} \quad (Ec. 1)$$

$$eVFG = k * \frac{Talla (cm)}{CrPL (mg/dL)} \quad (Ec. 2)$$

Donde,

k = 0,33 para pacientes RNPT < 1 año

k = 0,45 para pacientes RNT < 1 año

- Datos de enfermería
 - ✓ Estabilidad hemodinámica
 - ✓ Requerimiento de drogas vasoactivas o diuréticos
 - ✓ Fármacos concomitantes al día de monitorización de amikacina
 - ✓ Estado de sepsis
 - ✓ Diagnóstico de shock séptico
 - ✓ Balance hídrico de las 24 horas del día de monitorización
 - ✓ Balance hídrico acumulado (mL) durante los últimos 7 días previos a la monitorización o desde el ingreso a la UPCP
 - ✓ Débito urinario (mL/kg/h)

- Administración y monitorización de amikacina
 - ✓ Fecha de inicio de tratamiento
 - ✓ Días de estadía en UPCP previos al inicio de tratamiento con amikacina
 - ✓ Número de dosis previas a la monitorización
 - ✓ Dosis (mg/día) y (mg/kg/día)
 - ✓ Tiempo de infusión (h)
 - ✓ Frecuencia de administración
 - ✓ Hora de administración
 - ✓ Fecha de nivel plasmático
 - ✓ Hora de toma de muestra a monitorizar
 - ✓ Concentración plasmática de amikacina (mg/L)
 - ✓ Requerimiento o no de ajuste de dosis
 - ✓ Días totales de tratamiento durante el episodio

- Datos de hospitalización
 - ✓ Diagnóstico de egreso de la UPC u hospital
 - ✓ Días de hospitalización al día de la monitorización
 - ✓ Días totales de hospitalización
 - ✓ Días en UPC al día de la monitorización
 - ✓ Días totales en UPC

Determinaciones bioquímicas

- a) creatinina plasmática, nitrógeno urinario
- Rangos de concentración normales:
 - ✓ creatinina plasmática: 0,17-0,47 mg/dL
 - ✓ Nitrógeno ureico: 5-25 mg/dL
 - ✓ Albúmina plasmática: 3,8-5,4 g/dL

Los analitos fueron determinados en el equipo Cobas c 501 mediante reacción colorimétrica-cinética de Jaffé y reacción cinética de dos fases con ureasa, respectivamente.

- b) niveles plasmáticos de amikacina:
- Rangos de concentración esperados:
 - ✓ Peak: 20-40 mg/L
 - ✓ Basal: <1 mg/L
 - ✓ C₆: 2-7 mg/L

Las concentraciones plasmáticas de amikacina se obtuvieron utilizando un analizador Cobas c 502, previsto del *test* "KIMS". El *test* consiste en una interacción cinética de micropartículas en solución, que corresponde a un tipo de inmunoanálisis basado en los cambios de absorbancia que experimenta la solución al formarse agregados moleculares a mayor o menor velocidad, lo que está determinado por la amikacina presente en la muestra.

El límite de detección inferior del *test* corresponde a 0,8 mg/L y el intervalo de medición va desde los 0,8 a los 40 mg/L

3.2.3. Determinaciones de episodios y monitorizaciones de amikacina

En primer lugar, fue definido como "episodio" a cada nuevo inicio de tratamiento con amikacina del mismo paciente, ya sea dentro de la misma hospitalización o no.

Luego, fue definida como "monitorización" al análisis farmacocinético de amikacina cuando el paciente tuviera 1, 2, o más niveles para una misma dosis administrada, asociada, en lo posible, a una creatinina plasmática tomada el día de la monitorización. La monitorización se guió utilizando el programa farmacocinético Precise PK®, que utiliza un modelo bayesiano para la estimación de parámetros farmacocinéticos individuales.

3.2.4. Determinación de variabilidad de concentración plasmática de amikacina en presencia o ausencia de *clearance* renal aumentado.

En primera instancia, la presencia de CRA aumentado fue estimada en cada monitorización puntual a través del cálculo de la eVFG (Ec 1 y 2) y se definió como CRA a una eVFG > 160 mL/min/1,73m².²⁴.

La variación de las concentraciones plasmáticas de amikacina fue evaluada comparando los grupos de pacientes que presentaron CRA con aquellos que no lo presentaron durante la monitorización puntual. Para esto, los niveles plasmáticos fueron clasificados en función de los horarios de toma de muestra considerando un rango de ± 1 hora o ± 30 minutos en el caso de C_{1,5} y C₂ (concentración plasmática 1,5 y 2 horas post administración de amikacina, respectivamente).

3.3. Fase farmacocinética

3.3.1. Estimación de parámetros farmacocinéticos

Un análisis por paciente en cada monitorización y un análisis muestral fueron realizados considerando todas las monitorizaciones obtenidas de los pacientes estudiados.

Para el análisis farmacocinético de amikacina se consideró el modelo monocompartimental para infusión intravenosa, con una cinética de ingreso de orden cero (independiente de la concentración) y una cinética de eliminación de orden uno.

Método bayesiano

Los parámetros farmacocinéticos individuales fueron estimados para cada monitorización plasmática a través de la utilización del programa farmacocinético Precise PK® (Licencia Facultad de Medicina, Universidad de Chile), que permite la obtención de dichos parámetros por paciente con estadística bayesiana, basado en el modelo monocompartimental incorporando datos específicos de cada paciente al momento de la monitorización, como la creatinina plasmática, la edad, el peso y la talla. Posteriormente, la mediana de cada parámetro fue determinada al agrupar los datos individuales por paciente.

El área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo se obtuvo a través de la Ec. 6 (a continuación), puesto que es un parámetro híbrido que el programa no entrega.

Método simple o Naïve

Un perfil de concentración plasmática versus tiempo (Cpl v/s t) fue desarrollado durante un intervalo habitual de administración de amikacina (1 vez al día, infusión intravenosa de 30 minutos) a través de 1, 2 o incluso 3 muestras de niveles plasmáticos, pudiendo ser estas tomadas a las 1,5h; 2h, 3,5h; 6; 8 y 24h posteriores a la administración (protocolo del HEGC para la monitorización de amikacina).

Los parámetros farmacocinéticos muestrales $T_{1/2}$, Vd, Cl y ABC (Ec. 3-7) fueron determinados por medio de la linealización de las concentraciones plasmáticas post infusión utilizando la función logaritmo natural a los diferentes horarios de toma de muestra ($C_{1,5}$; C_2 ; $C_{3,5}$; C_6 y C_8), permitiendo obtener la tendencia de dichos niveles de amikacina.

Para efectos de cálculo y linealidad del modelo, las concentraciones plasmáticas de amikacina obtenidas después de las 10 horas post infusión no fueron consideradas.

Este método de obtención de parámetros fue utilizado sólo a modo de comparación con los valores obtenidos a través del método bayesiano.

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} \quad (\text{Ec. 3})$$

$$Vd = \frac{ko}{k * Cpl} * (1 - e^{-kt}) \quad (\text{Ec. 4})$$

$$Cl = Vd * K \quad (\text{Ec. 5})$$

$$ABC = \frac{Dosis}{Cl} \quad (\text{Ec. 6})$$

$$Ct = \frac{ko}{K * Vd} (1 - e^{-kT}) * e^{-Kt} \quad (\text{Ec. 7})$$

Donde,

- ko = Velocidad de infusión de AMK (mg/h)
- K = Constante de velocidad de eliminación de AMK (h^{-1})
- T = Tiempo de infusión de AMK (h)
- t = Tiempo post infusión (h)
- Ct = concentración plasmática post infusión de AMK a tiempo t (mg/L)

3.3.2. Determinación de parámetros farmacocinéticos asociados a condición clínica-fisiopatológica particular

La variación de parámetros farmacocinéticos individuales fue evaluada en distintos grupos de pacientes que contaron con una dosis de 15 ± 1 mg/kg/día de amikacina, siendo separados en las siguientes categorías:

- **Shock séptico/sepsis:** paciente que durante la monitorización plasmática se encontrase shockeado o séptico.
- **Onco-hematológicos:** paciente que durante la monitorización plasmática se encontrase con patología onco-hematológica activa.
- **Síndrome de Down:** paciente con Síndrome de Down.
- **DVA-diuréticos:** paciente que estuviese recibiendo administración concomitante de drogas vaso activas (DVA) y/o diuréticos durante la monitorización.
- **BHA (+):** paciente con balance hídrico acumulado positivo al momento de la monitorización.
- **BHA (-):** paciente con balance hídrico acumulado negativo al momento de la monitorización.
- **Creatinina plasmática sobre valor normal:** definido como cualquier valor de dicho biomarcador de función renal que se encuentre por sobre el límite máximo normal establecido por el laboratorio del HEGC (0,47 mg/dL).

La mediana de los parámetros obtenidos para cada categoría fue comparada con la mediana estimada de aquellos pacientes que no presentaron la condición clínica-fisiopatológica particular durante la monitorización plasmática de amikacina a modo de control, exceptuando los caso de BHA (+) y BHA (-), cuyos parámetros farmacocinéticos estimados fueron comparados entre sí, puesto que corresponden a condiciones opuestas.

3.3.3. Relación farmacocinética/farmacodinámica de la muestra

El cumplimiento de las relaciones FC/FD fue evaluado a través de los valores definidos para determinar eficacia y seguridad en el uso terapéutico de amikacina: $\frac{C_{max}}{CIM} > 8 - 10$.³⁰ y $\frac{ABC}{CIM} >$

70.³²

Monitorizaciones con patógeno aislado durante episodio

Tanto la relación $\frac{C_{max}}{CIM}$ como $\frac{ABC}{CIM}$ fueron determinadas para aquellas monitorizaciones plasmáticas que contaron con patógeno sensible a amikacina y relacionado con el diagnóstico del paciente.

CIM amikacina supuesta

La utilización de una CIM de amikacina de 2 mg/L en secreción respiratoria fue definida como “CIM amikacina frecuente”, dada su alta frecuencia de aparición en la UPC. Así, se estimó de forma empírica tanto el cumplimiento de $\frac{C_{max}}{CIM}$ como el de $\frac{ABC}{CIM}$ para la totalidad de monitorizaciones plasmáticas de AMK.

Por otra parte, la utilización de una CIM de 4 mg/L en secreción respiratoria, simulando la aparición de *Pseudomona aeruginosa* en cultivo que podría ser tratada con amikacina fue definida como “CIM amikacina elevada”. Luego, al igual que en el caso anterior, se estimó de forma empírica tanto el cumplimiento de $\frac{C_{max}}{CIM}$ como el de $\frac{ABC}{CIM}$ para la totalidad de monitorizaciones plasmáticas de AMK. Este es un escenario de difícil tratamiento por riesgo de desarrollo de cepas resistentes.

3.3.4. Determinación de covariables para volumen de distribución aparente y

clearance

La relación entre distintas variables biológicas, antropométricas y edad con los parámetros Cl y Vd fue estudiada para analizar su comportamiento en función de cada una de estas a través de regresiones lineales y no lineales (curva sigmoideal, semilogarítmica, hiperbólica, exponencial y polinomial). Así, se graficó el parámetro farmacocinético versus la covariable, que para el caso de Vd fueron edad, peso, superficie corporal, talla, débito urinario, balance hídrico acumulado; mientras que para Cl fueron edad, peso, talla, superficie corporal, creatinina plasmática, nitrógeno ureico y *clearance* de creatinina.

La obtención de un coeficiente de correlación (R^2) mayor o igual a 0,6 fue definida como correlación aceptable entre variables. Por otra parte, sólo se muestra aquellos resultados donde R^2 fuese mayor para cada una de las variables.

3.4. Análisis estadístico.

Los programas GraphPad 8.0.1® y Excel 2013® fueron utilizados para el análisis estadístico de los datos y la construcción de gráficos.

Las variables cuantitativas se clasificaron de acuerdo a su distribución como normal o no normal a través de la prueba de Shapiro-Wilk.

Las medidas de tendencia central y de distribución determinadas para cada variable no paramétrica fueron mediana y rango intercuartil Q1 y Q3, respectivamente, mientras que para aquellas variables clasificadas como paramétricas lo fueron el promedio y la desviación estándar.

Para la comparación de medianas, se utilizó la prueba estadística de Mann-Whitney con un valor de *p-value* (valor-p) con umbral alfa de 0,05 para determinar si existe o no diferencia con significancia estadística entre valores comparados.

4. Resultados

4.1. Descripción de muestra y de administración de amikacina

Para llevar a cabo el análisis, se incluyó un total de 86 pacientes al estudio, de los cuales se registraron 96 episodios y 146 monitorizaciones puntuales que corresponden en total a 294 niveles plasmáticos de amikacina.

La mediana de edad en la muestra de pacientes fue de 1,6 años, mientras que la de peso fue de 11 kg (Tabla 1). En su mayoría, los pacientes fueron lactantes de acuerdo con la clasificación de edad pediátrica establecida por la Organización Mundial de la Salud.

La dosis promedio de amikacina administrada al grupo de estudio fue de 15 mg administrados una vez al día a través de infusiones intravenosas, con tiempos de infusión de 0,5 o 1 hora.

En cuanto a los parámetros de laboratorio obtenidos, la Tabla 1 muestra la mediana y RIQ para creatinina plasmática, nitrógeno ureico y albúmina plasmática. Por otra parte, fue posible clasificar a los pacientes de acuerdo con su eVFG en dos grupos: CRA y S/CRA (Tabla 1).

Tabla 1: Caracterización demográfica, bioquímica y de administración de amikacina de pacientes en estudio.

	n
Pacientes	86
Monitorizaciones	146
Características clínicas y bioquímicas	Mediana [RIQ]
Edad (años)	1,6 [16,4]
Peso (kg)	11 [81,3]
Superficie corporal (m ²)	0,5 [1,8]
Talla (cm)	80 [130,0]
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,2 [3,1]
Nitrógeno ureico (mg/dL)	8,4 [39,9]
Albúmina plasmática (g/dL)	2,8 [2,4]
eVFG (mL/min/1,73m ²)	176,8 [495,5]
CRA* (n = 90/146)	219,6 [355,2]
S/CRA** (n = 56/146)	98,9 [138,3]
Esquema de dosificación	Promedio (SD)***
Dosis (mg/kg/día)	15 (2)
Tiempo de infusion (h)	0,5 (0,2)

*CRA: *clearance* renal aumentado

**S/CRA: sin *clearance* renal aumentado

***SD: desviación estándar

4.1.1. Datos clínicos de pacientes

De los 86 pacientes, un 37% fue diagnosticado con neumonía (incluida NAVM) y un 17% estuvo en estado de shock séptico durante la monitorización terapéutica de amikacina.

El sitio de infección más frecuente fue el tracto respiratorio, seguido de infecciones viscerales/abdominales (tabla 2).

En relación a los cultivos microbiológicos solicitados durante el episodio, sólo 44 mostraron aislar patógenos sensibles a amikacina. Así, el cultivo en el que se aisló mayor cantidad de patógenos corresponde al cultivo de secreción traqueal (Tabla 2). Por otra parte, el patógeno aislado en mayor porcentaje corresponde a *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 2. Datos mórbidos e infectológicos de los pacientes del estudio.

Datos clínicos n = 86	n
Neumonía	32
Pacientes en shock séptico	15
Sitio de infección* n = 86	%
Tracto respiratorio	57%
Tracto gastrointestinal	14%
Tracto urinario	8%
Otros	21%
Cultivos* n = 44	%
Secreción traqueal	27%
Urocultivo	20%
Secreción bronquial	9%
Otros	44%
Patógenos aislados** n = 44	n
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	12
<i>Escherichia coli</i>	9
Otros	9

*Datos calculados considerando los valores obtenidos dentro del primer episodio para cada paciente

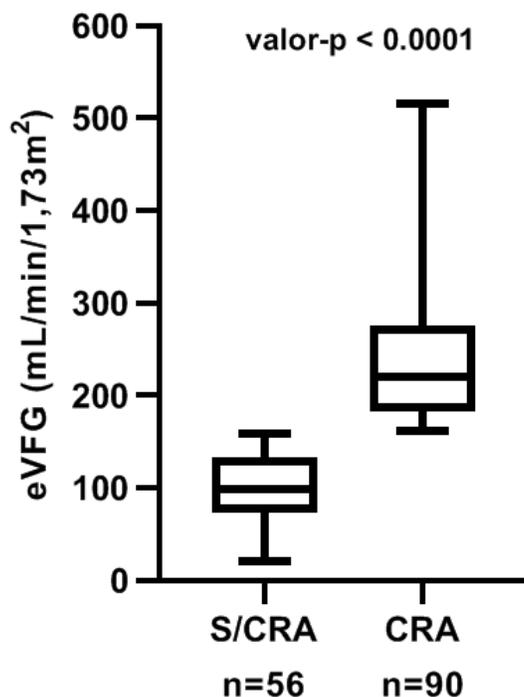
**Datos calculados a partir del total de cultivos donde se aisló patógenos susceptibles a amikacina durante el primer episodio de cada paciente.

4.1.2. *Clearance* renal aumentado

Al momento de analizar los parámetros farmacocinéticos en cada monitorización de cada paciente, se encontró una mediana de eVFG superior a los 160 mL/min/1,73m² en la muestra, situación que se interpretó como una posible alta prevalencia de *clearance* renal aumentado durante la monitorización²⁴, lo que se podría relacionar directamente con los niveles plasmáticos de AMK. Así, se encontró que en el 62% de las monitorizaciones, el o la paciente presentó CRA al momento de la toma de muestra (Figura 1).

Los pacientes con CRA al momento de la monitorización presentaron una mediana eVFG de 219,6 mL/min/1,73m² [355,2], mientras que aquellos pacientes que no presentaron CRA durante su respectiva monitorización (S/CRA), contaron con una mediana de 98,98 mL/min/1,73m² [138,3] (Figura 1).

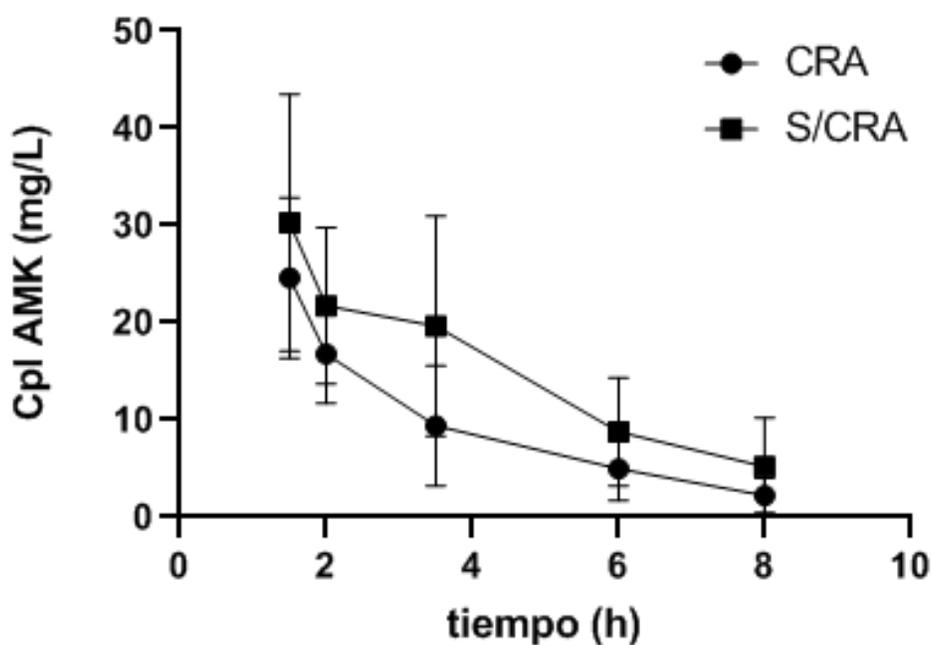
Figura 1: Distribución de *clearance* de creatinina según presencia o ausencia de *clearance* renal aumentado.



eVFG: Velocidad de filtración glomerular estimada. CRA: *Clearance* renal aumentado. S/CRA: ausencia de *clearance* renal aumentado.

Por otra parte, se evaluó la tendencia de la concentración plasmática para distintos niveles *peak* y basales a distintos horarios (Figura 2 y Tabla 9 (Anexo 8.3.1.)) y se comparó su resultado entre pacientes que presentaron CRA durante la monitorización con aquellos que no, observándose que las concentraciones plasmáticas de amikacina fueron significativamente más bajas en aquellos pacientes que presentaron CRA para todas las concentraciones medidas (Figura 2 y Tabla 9 (Anexo 8.3.1.)).

Figura 2: Variación de concentración plasmática de amikacina en el tiempo en presencia o ausencia de *clearance* renal aumentado.



CRA: *clearance* renal aumentado. S/CRA: ausencia de *clearance* renal aumentado.

4.2. Parámetros farmacocinéticos de estudio

4.2.1. Parámetros farmacocinéticos individuales

Los resultados obtenidos a través de la utilización del programa PrecisePK® para cada monitorización plasmática de amikacina se expresan en mediana con rango intercuartílico (Tabla 3).

Tabla 3. Mediana de parámetros farmacocinéticos individuales de amikacina

Parámetro farmacocinético de amikacina	Mediana [RIQ]
Cl (L/h)	1,64 [0,9-2,8]
Vd (L/Kg)	0,36 [0,3-0,4]
ABC (mg*h/L)	108 [85,7-143,0]
T ½ (h)	1,8 [1,4-2,4]
Cmáx (mg/L)	38,8 [31,1-44,2]

RIQ: rango intercuartílico. Cl: *clearance*. Vd: volumen de distribución aparente. ABC: área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo. T ½: vida media. Cmáx: concentración plasmática máxima.

4.2.2. Parámetros farmacocinéticos de la muestra (*método Naïve*)

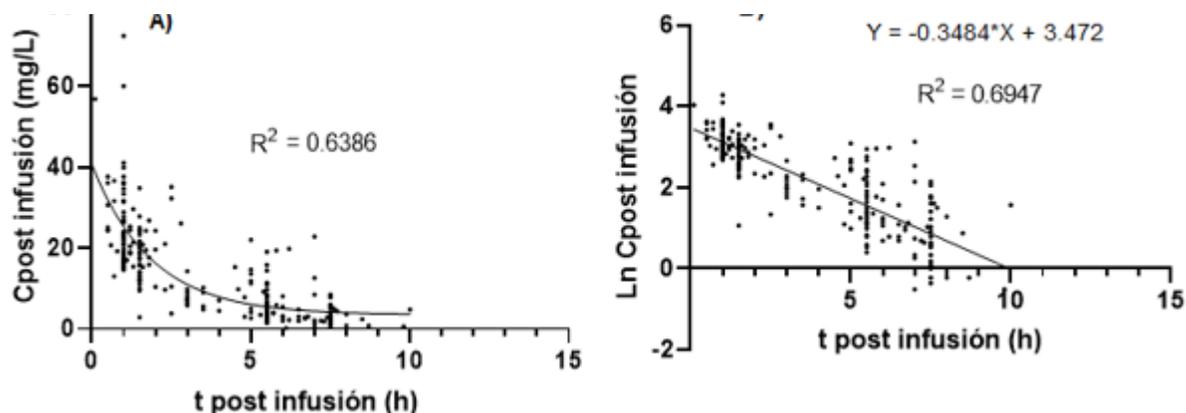
A través del modelo de infusión intravenosa monocompartimental y utilizando el método simple o *Naïve*, se estimó cada uno de los parámetros farmacocinéticos (Ec 3-7) para el grupo de pacientes en estudio (Tabla 4). El cálculo requirió el desarrollo de un perfil plasmático de amikacina y de su linealización posterior (Figura 3).

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de la muestra

Parámetro farmacocinético	Valor muestral
Cl (L/h)	1,73
Vd (L/Kg)	0,45
ABC (mg*h/L)	103,58
T $\frac{1}{2}$ (h)	2,0
Cmáx (mg/L)	27,09

RIQ: rango intercuartílico. Cl: *clearance*. Vd: volumen de distribución aparente. ABC: área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo. T $\frac{1}{2}$: vida media. Cmáx: concentración plasmática máxima.

Figura 3: Perfil de concentración plasmática de amikacina versus tiempo.



A) perfil plasmático de amikacina, B) Perfil plasmático linealizado de amikacina.

4.3. Parámetros farmacocinéticos asociados a condición clínica particular

Luego de la clasificación, se determinó la tendencia de los parámetros farmacocinéticos de las monitorizaciones de pacientes agrupados de acuerdo a su condición clínica particular. Los resultados obtenidos para aquellos pacientes clasificados en las categorías BHA (+), BHA (-), shock séptico/sepsis y pacientes oncohematológicos se encuentran en las Tablas 5 y 6. Los resultados se muestran a través de medianas y rangos intercuartílicos.

Tabla 5: Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales entre monitorizaciones con balance hídrico acumulado positivo y monitorizaciones con balance hídrico acumulado negativo

Parámetro	Mediana [RIQ] BHA (+)	Mediana [RIQ] BHA (-)	Valor-p
n/146**	59	40	
CI (L/h)	1,83 [13,82]	1,54 [7,76]	0,0364*
Vd (L/kg)	0,38 [0,62]	0,35 [0,46]	0,0564
T ½ (h)	1,9 [3,0]	1,8 [7,2]	0,6897
ABC (mg*h/L)	94,32 [240,01]	112,63 [468,01]	0,0401*
Cmáx (mg/L)	35,31 [45,62]	38,72 [47,21]	0,0182*

*diferencia estadísticamente significativa. RIQ: rango intercuartílico.

**n/146: cantidad de monitorizaciones contempladas en la categoría sobre un total de 146.

BHA: balance hídrico acumulado.

Al comparar los parámetros farmacocinéticos obtenidos para aquellas monitorizaciones en función de su balance hídrico acumulado, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre sus parámetros CI, ABC y Cmáx, mientras que tanto para Vd como para T ½, no fue así.

Tabla 6: Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales según diagnóstico durante la monitorización.

	Parámetro	Mediana [RIQ] Categoría	Mediana [RIQ] Control	Valor-p
Shock séptico/sepsis	n/146**	31	85	
	Cl (L/h)	1,58 [8,09]	1,68 [13,81]	0,4292
	Vd (L/kg)	0,34 [0,57]	0,34 [0,35]	0,1377
	T ½ (h)	1,9 [7,0]	1,7 [2,4]	0,0616
	ABC (mg*h/L)	82,51 [498,82]	104,22 [144,81]	0,0038*
	Cmáx (mg/L)	39,25 [32,76]	39,15 [47,19]	0,4954
Oncohematológico	n/146**	12	99	
	Cl (L/h)	5,01 [12,81]	1,57 [15,2]	<0,0001*
	Vd (L/kg)	0,29 [0,17]	0,34 [0,66]	0,0049*
	T ½ (h)	1,8 [1,9]	1,7 [9,4]	0,9383
	ABC (mg*h/L)	119,23 [154,72]	104,23 [646,91]	0,0948
	Cmáx (mg/L)	44,78 [17,88]	36,04 [52,82]	0,0019*

*diferencia estadísticamente significativa. RIQ: rango intercuartílico.

**n/146: cantidad de monitorizaciones contempladas en la categoría sobre un total de 146.

Para aquellos pacientes que durante su monitorización plasmática se encontraban cursando una sepsis o un shock séptico, se encontró que el parámetro ABC fue el único que mostró una diferencia estadísticamente significativa con el valor obtenido por el control, demostrando una menor exposición a amikacina del grupo shock séptico/sepsis durante su monitorización plasmática.

Además, en el caso de los pacientes que padecían enfermedad onco-hematológica activa durante su monitorización plasmática, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el *clearance* al comparar dicho grupo con su grupo control, además, se encontró diferencia en el parámetro Cmáx, alcanzándose menores concentraciones plasmáticas máximas en el grupo control.

Por otra parte, tanto los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down como aquellos que recibieron tratamiento con drogas vasoactivas (DVA) y/o diuréticos durante su monitorización contaron con parámetros Vd y T ½ significativamente mayores en comparación con su grupo control respectivo (Vd = 0,42 L/kg versus 0,33 L/kg, valor-p = 0,0110; Vd = 0,37 L/kg versus 0,33 L/kg, valor-p = 0,002 y T ½ = 2,2 h versus 1,7 h, valor-p = 0,0062; T ½ 1,9 h versus 1,5 h,

valor-p = 0,0007; respectivamente) (Tabla 7), mientras que el CI obtenido para ambos grupos demostró ser significativamente menor en comparación al parámetro obtenido para su respectivo grupo control (CI = 0,86 L/h versus 1,69 L/h, valor-p = 0,0286 y 1,58 L/h versus 1,8 L/h, valor-p = 0,0159, respectivamente) (Tabla 7).

Tabla 7: Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales según condición fisiopatológica durante la monitorización.

	Parámetro	Mediana [RIQ] Categoría	Mediana [RIQ] Control	Valor-p
Síndrome de Down	n/146**	13	97	
	CI (L/h)	0,86 [6,53]	1,69 [13,81]	0,0286*
	Vd (L/kg)	0,42 [0,25]	0,33 [0,66]	0,0110*
	T ½ (h)	2,2 [6,4]	1,7 [7,2]	0,0062*
	ABC (mg*h/L)	116,30 [257,50]	107,70 [479,50]	0,1808
	Cmáx (mg/L)	32,95 [21,91]	39,25 [52,82]	0,0395*
DVA/diuréticos*	n/146	56	49	
	CI (L/h)	1,57 [7,15]	1,80 [13,54]	0,0152*
	Vd (L/kg)	0,37 [5,59]	0,33 [0,35]	0,0141*
	T ½ (h)	1,9 [5,2]	1,5 [2,1]	0,0005*
	ABC (mg*h/L)	111,10 [464,80]	100,00 [163,80]	0,0449*
	Cmáx (mg/L)	35,53 [47,54]	38,75 [47,22]	0,1807

*diferencia estadísticamente significativa. RIQ: rango intercuartílico.

**n/146: cantidad de monitorizaciones contempladas en la categoría sobre un total de 146.

*,DVA/diuréticos: uso de drogas vasoactivas y/o diuréticos durante la monitorización.

Finalmente, aquellos pacientes que contaron con una creatinina plasmática mayor al límite normal establecido por el laboratorio del HEGC durante su monitorización registraron los mayores valores de ABC y Cmáx en comparación a las otras categorías (Tabla 8) y, adicionalmente, la diferencia entre dichos parámetros y la mediana de cada uno de ellos obtenida por el grupo control respectivo fue estadísticamente significativa.

Tabla 8: Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales entre monitorizaciones con creatinina plasmática por sobre nivel normal y monitorizaciones con creatinina plasmática dentro de rango normal.

	Parámetro	Mediana [RIQ] Categoría	Mediana [RIQ] Control	Valor-p
CrPL > 0,47 mg/dL	n/146**	8	101	
	Cl (L/h)	5,05 [7,12]	1,60 [13,88]	0,0059*
	Vd (L/kg)	0,31 [5,55]	0,37 [0,82]	0,2999
	T ½ (h)	2,7 [5,3]	1,8 [6,9]	0,0116*
	ABC (mg*h/L)	167,10 [416,90]	104,20 [265,51]	0,0003*
	Cmáx (mg/L)	44,87 [48,17]	36,34 [52,82]	0,1535

*diferencia estadísticamente significativa. RIQ: rango intercuartílico.

**n/146: cantidad de monitorizaciones contempladas en la categoría sobre un total de 146.

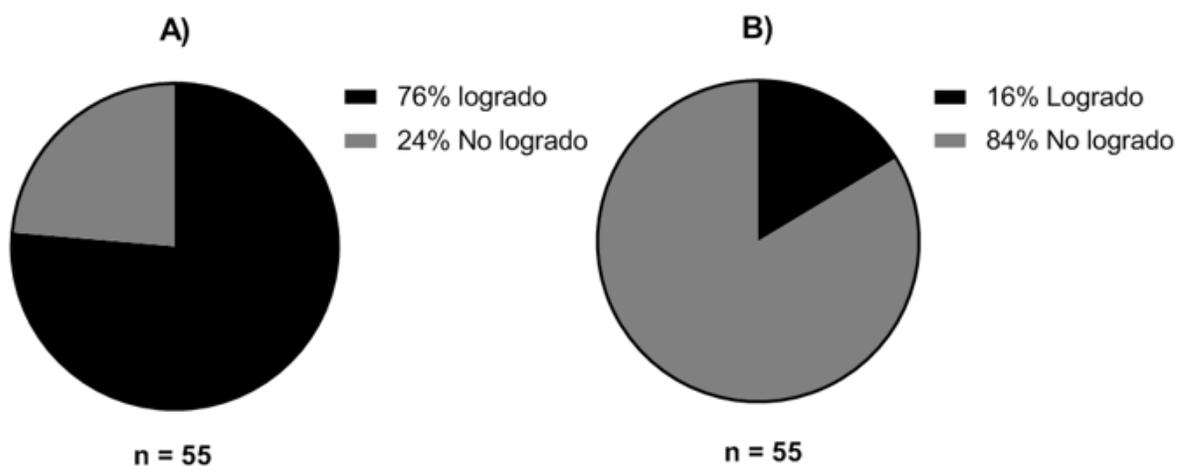
4.4. Relación farmacocinética/farmacodinámica y eficacia terapéutica

El análisis FC/FD de la muestra contempló en primer lugar aquellas monitorizaciones plasmáticas de amikacina que contaron con aislamiento microbiológico y, en segundo lugar, se consideraron todas las monitorizaciones plasmáticas incluidas en el estudio para un análisis empírico global.

4.4.1. Monitorizaciones de amikacina que contaron con identificación microbiológica

En cuanto al análisis FC/FD para la evaluación de efectividad de la terapia antibiótica con AMK, se pudo observar que, a través del esquema de dosificación establecido en el HEGC, la concentración máxima de AMK se alcanza satisfactoriamente en un 76% de las monitorizaciones que contaron con patógeno identificado durante su respectivo episodio, mientras que, en relación a la exposición global a AMK, determinada por ABC/CIM, el porcentaje de monitorizaciones en las que se obtuvo una relación esperada fue tan solo en un 16%. (Figura 4, gráficos A y B).

Figura 4: Evaluación de relaciones Farmacocinéticas/Farmacodinámicas para amikacina en monitorizaciones donde hubo aislamiento de patógeno.



*A: $C_{máx}/C_M$, B: ABC/CIM para monitorizaciones con patógeno aislado.

4.4.2. Trabajo empírico de la totalidad de monitorizaciones a través de CIM estimadas

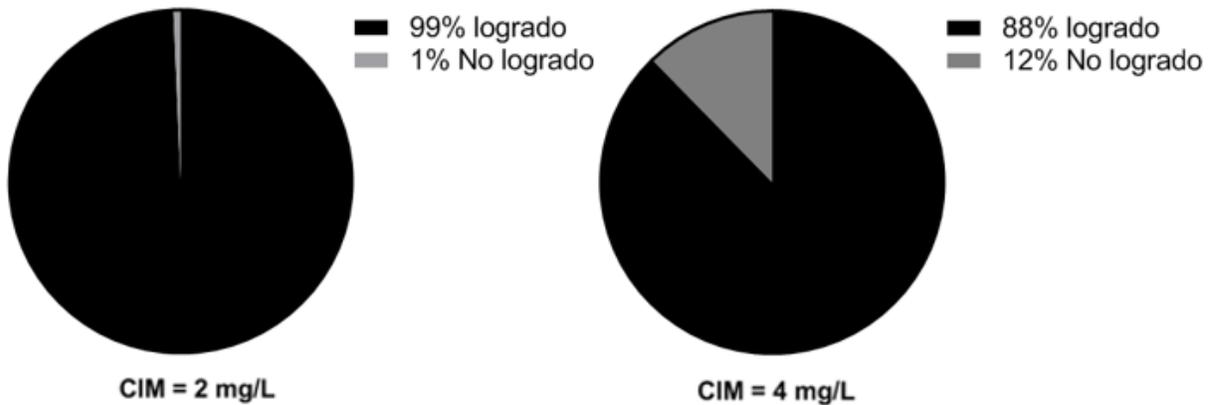
De forma empírica, los porcentajes de cumplimiento de parámetros FC/FD en el caso “CIM amikacina elevada” (CIM = 4 mg/L) y en “CIM amikacina frecuente” (CIM = 2 mg/L) fueron evaluados para las 146 monitorizaciones plasmáticas de AMK (Figura 5).

Para el caso “CIM amikacina frecuente”, se observó que el 99% de las monitorizaciones alcanza una relación FC/FD $C_{m\acute{a}x}/CIM$ satisfactoria, mientras que el 88% de las monitorizaciones alcanzan la relación $C_{m\acute{a}x}/CIM$ necesaria para una terapia empírica cuando la CIM estimada es de 4 mg/L (gráfico A)

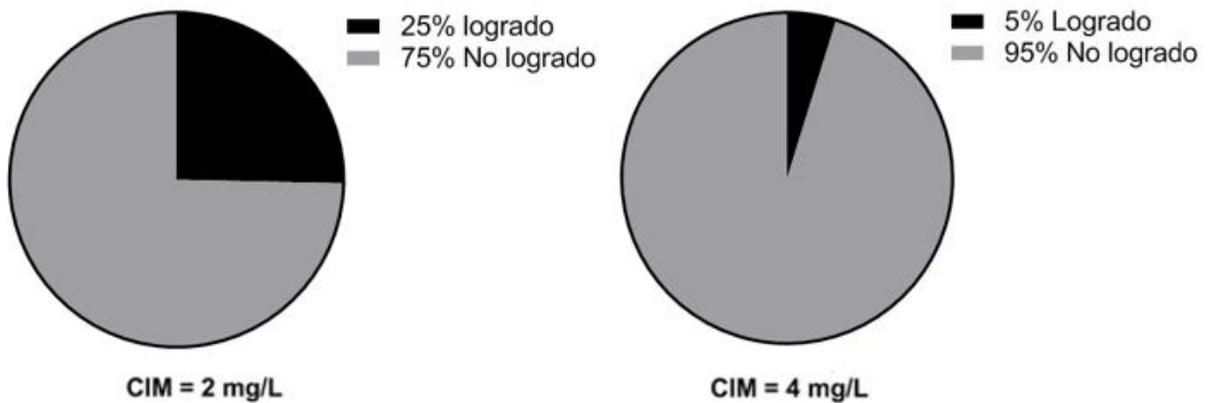
Por otra parte, en relación al gráfico B, se observa que para el caso de una CIM estimada de 2 mg/L, el parámetro ABC/CIM sólo se cumple en un 25%, mientras que, cuando la CIM estimada es de 4 mg/L, el porcentaje de cumplimiento de dicho parámetro es de 5%, lo que da cuenta de una baja exposición a AMK de los pacientes durante el tratamiento.

Figura 5: Evaluación de relación Farmacocinética/ farmacodinámica según concentración inhibitoria mínima de amikacina.

A) Cumplimiento de relación $C_{m\acute{a}x}/CIM$, cuando $CIM = 2\text{mg/L}$ y $CIM = 4\text{mg/L}$



B) Cumplimiento de relación ABC/CIM , cuando $CIM = 2\text{mg/L}$ y $CIM = 4\text{mg/L}$



$C_{m\acute{a}x}$: concentración plasmática máxima. CIM : concentración inhibitoria mínima bacteriana de amikacina. ABC : área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo.

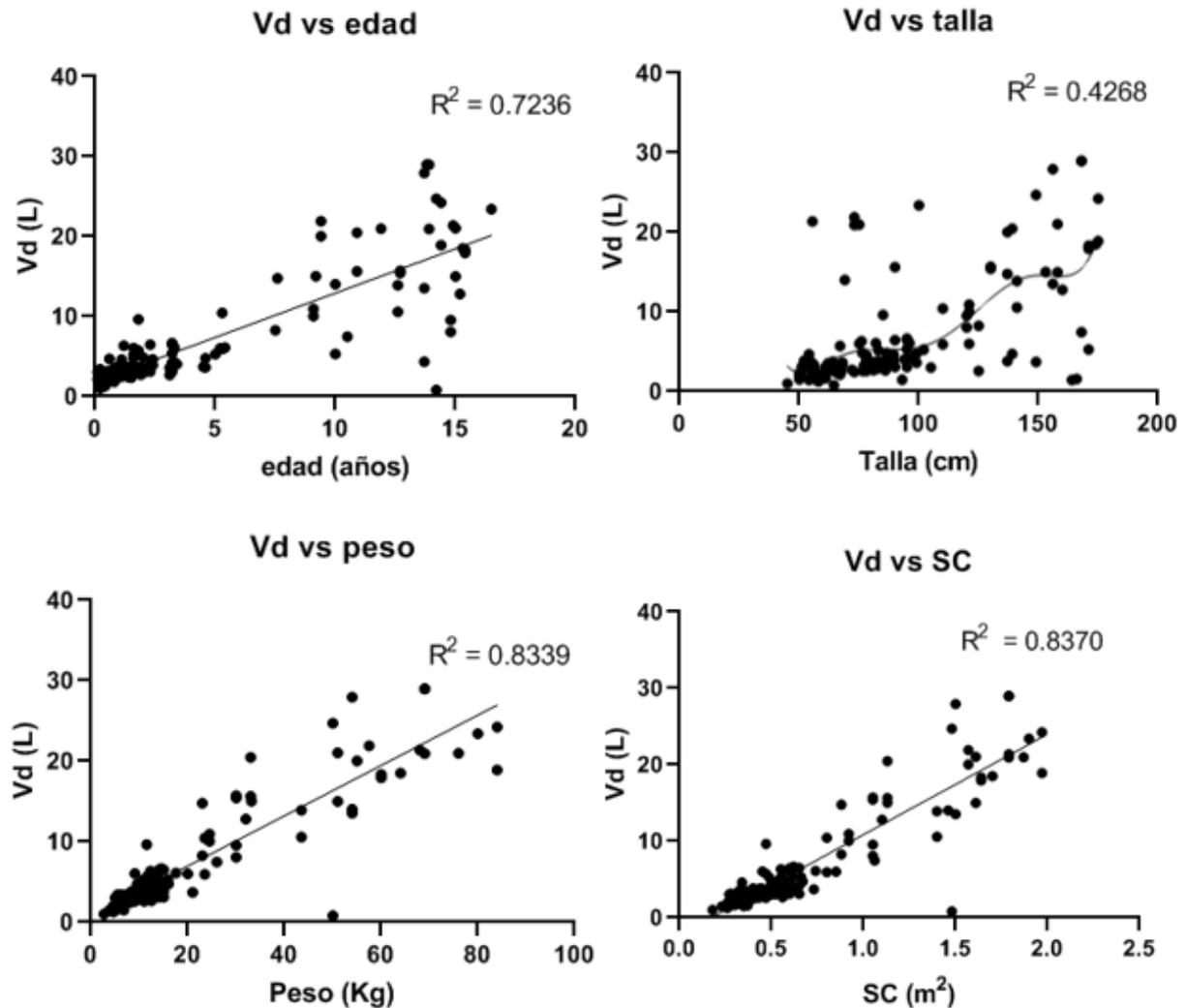
4.5. Identificación de covariables para volumen de distribución aparente y *clearance*

La posible correlación entre variables antropométricas y biológicas de los pacientes con los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos fue analizada (Figuras 6-9).

4.5.1. Volumen de distribución aparente de amikacina

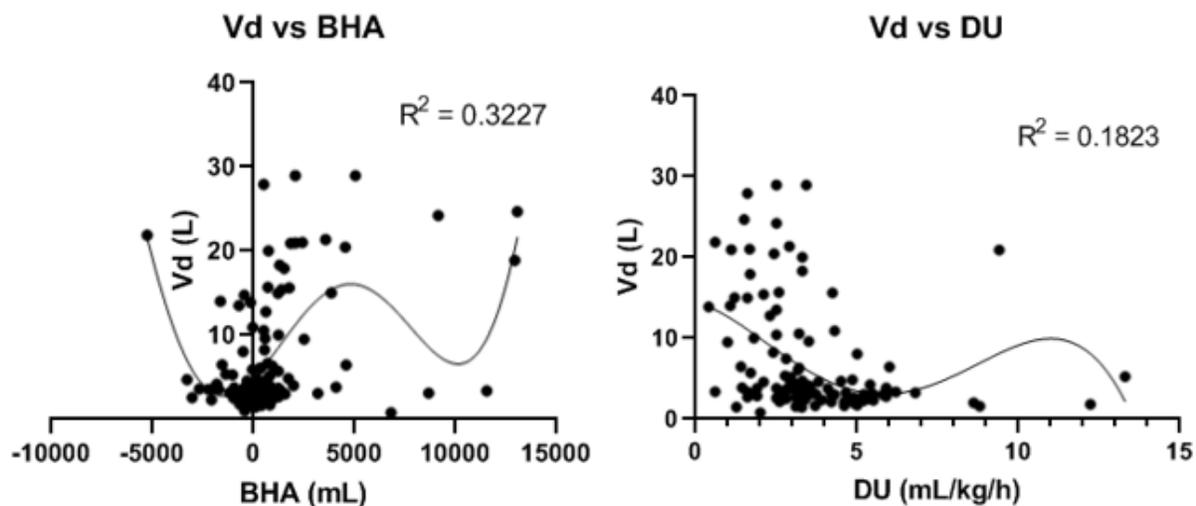
La relación entre el Vd con la edad, el peso, talla, SC, débito urinario y balance hídrico acumulado de cada monitorización fue analizada.

Figura 6: Identificación de covariables antropométricas y edad para volumen de distribución aparente



Vd: Volumen de distribución aparente.

Figura 7: Identificación de covariables biológicas para volumen de distribución aparente.



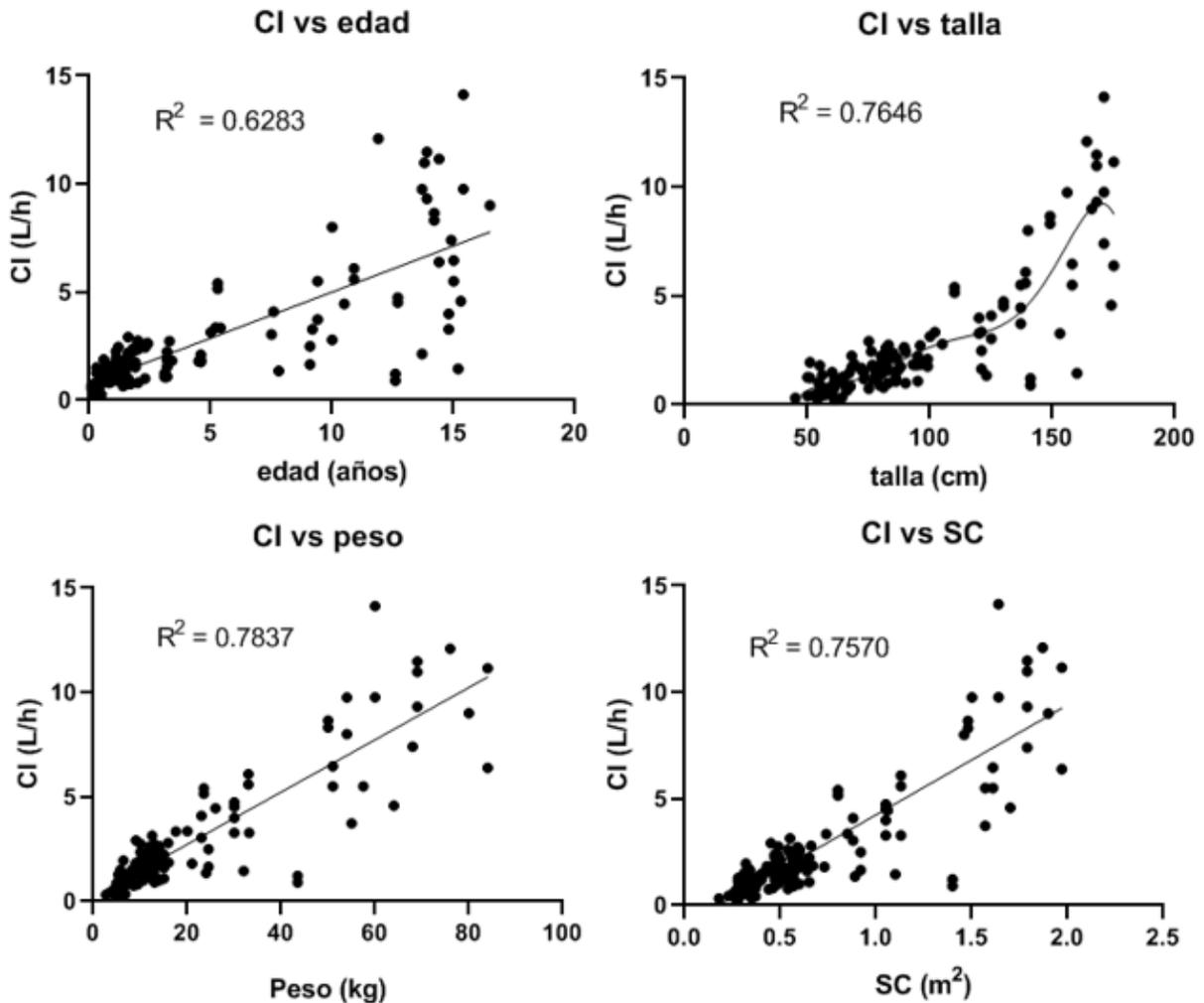
Vd: Volumen de distribución aparente. BHA: Balance hídrico acumulado. DU: débito urinario.

De las covariables evaluadas para Vd, se observó que existe una relación lineal con la edad del paciente, el peso y la superficie corporal (Figura 6), mientras que no se encontró relación entre el Vd y la talla, el débito urinario y el balance hídrico acumulado de los pacientes (Figura 7).

4.5.2. Clearance de amikacina

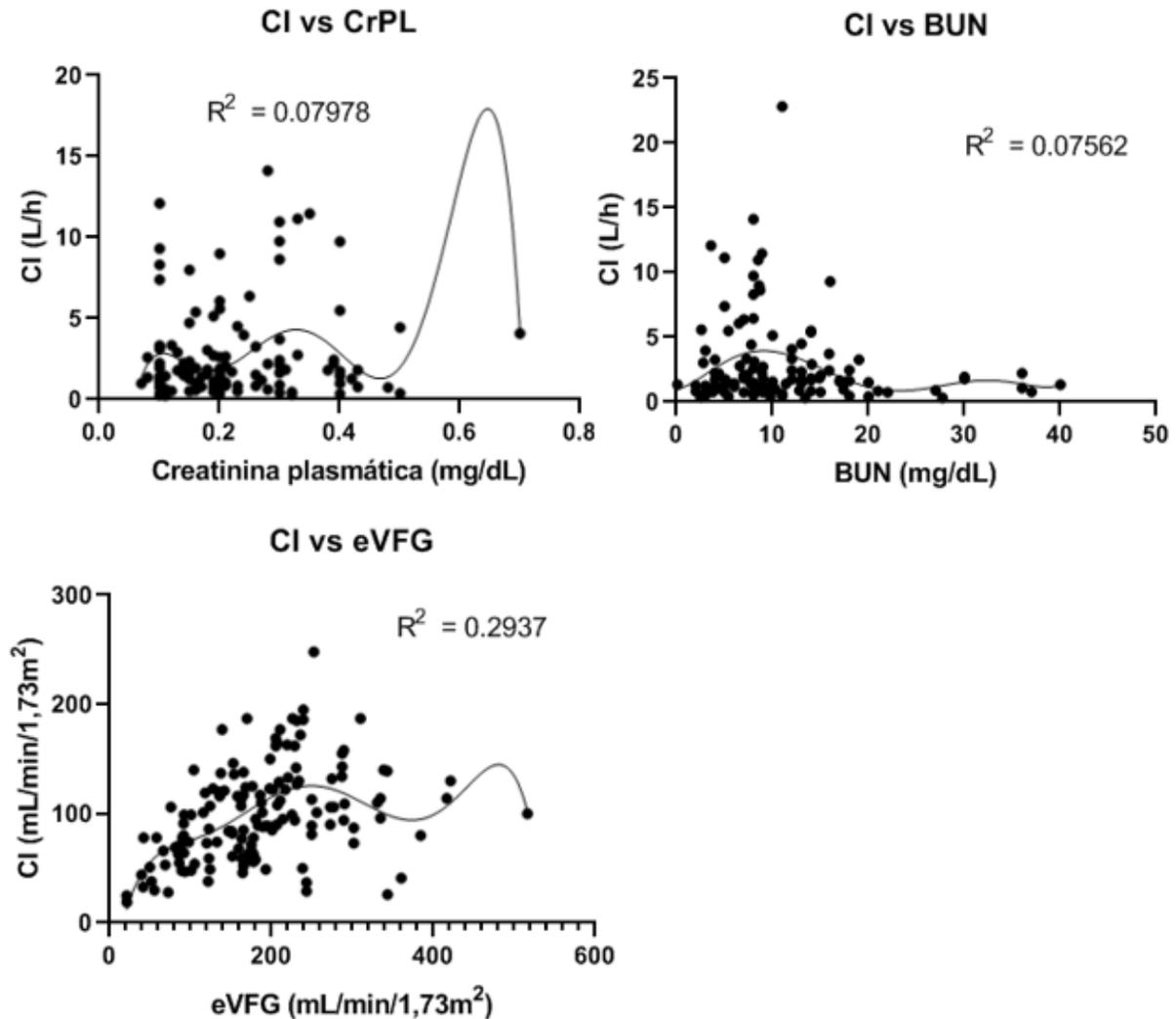
La relación entre el CI con la edad, peso, superficie corporal, talla, creatinina plasmática, nitrógeno ureico y *clearance* de creatinina particulares de cada paciente fue analizada para cada monitorización (Ilustración 10 e Ilustración 11).

Figura 8: Identificación de covariables antropométricas y edad para *clearance* de amikacina.



CI: *clearance* de eliminación.

Figura 9: Identificación de covariables biológicas para *clearance* de amikacina.



CI: *clearance* de eliminación. CrPL: creatinina plasmática. BUN: nitrógeno uréico. eVFG: velocidad de filtración glomerular estimada.

Dentro de las covariables analizadas para CI, se encontró que existe relación lineal entre las variables antropométricas peso y superficie corporal, lo que también se puede observar para la edad de los pacientes (Figura 8). Además, se observó que existe una relación polinomial de sexto orden entre la talla y el CI de AMK ($R^2 = 0,7646$).

Por otra parte, CrPL, eVFG y BUN no demostraron tener relación con la variación de CI de la muestra (Figura 9).

5. Discusión

El uso de antibióticos es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de pacientes críticos debido al alto riesgo que estos pacientes tienen de desarrollar infecciones nosocomiales severas^{14,15} y a una alta prevalencia de sepsis¹⁶, lo que convierte a los antibióticos en el grupo terapéutico más prescrito para el manejo de pacientes en las UPC⁴³. Un conocimiento profundo de su farmacocinética permite acercarse a una terapia farmacológica óptima en dicho contexto.

En este trabajo se analizó la farmacocinética individual de 86 pacientes, cuya mediana de edad y peso fue de 1,6 años y 11 kg respectivamente, siendo un 60% de los pacientes clasificados como lactantes de acuerdo con la clasificación de la OMS⁷, por lo que se esperó encontrar un mayor Vd de amikacina en comparación al descrito para población adulta crítica y una función renal estabilizada, considerando en todo momento el contexto de paciente crítico⁸.

Tanto neumonía (con complicación clínica, incluida NAVM) como shock séptico -que corresponden al principal diagnóstico y a una condición de alta incidencia (17%) en los pacientes estudiados, respectivamente, requieren para su manejo inicial del uso de antibióticos de amplio espectro a través de esquemas empíricos, entre estos, amikacina, que aporta con cobertura sobre bacterias gramnegativas²⁹

En cuanto a los patógenos aislados en diferentes episodios, fue *Klebsiella pneumoniae* aquel con una mayor incidencia, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. Además, el cultivo donde más patógenos se logró aislar corresponde a secreción traqueal, lo que es coincidente con los diagnósticos observados, encontrándose tanto *K. pneumoniae* como *P. aeruginosa* dentro de los microorganismos causales frecuentes de neumonía, y *P. aeruginosa* como microorganismo causal frecuente de shock séptico²⁹.

Es importante destacar que tan solo se logró aislar y/o registrar 44 patógenos de un total de 86 primeros episodios, lo que se condice con lo señalado en literatura respecto a la dificultad para obtener identificación microbiológica en la práctica clínica¹⁹.

La presencia de *clearance* renal aumentado fue evaluada durante las monitorizaciones de AMK en los pacientes, encontrándose una mayor prevalencia de este fenómeno en este trabajo (62%) que la descrita por Avedissian y cols. (12%), situación que podría tener relación con las diferencias existentes entre la edad de los pacientes de ambos estudios, siendo la mediana en años de 9,8 para el trabajo de Avedissian y cols., mientras que fue de 1,6 para el presente estudio, lo que es de esperar debido a la mayor tasa de eliminación presente en pacientes pediátricos menores.

Así, se encontró que la mediana de eVFG para pacientes que presentaron CRA durante su monitorización fue de 219,6 mL/min/1,73m², mientras que la mediana para aquellos pacientes que no presentaron CRA fue de 98,98 mL/min/1,73m²; siendo la primera más del doble que la segunda, lo que podría relacionarse de forma directa con los valores de concentración plasmática de amikacina obtenidos en todos los tiempos de muestreo.

Además, todos los valores de Cpl de amikacina a los distintos tiempos de muestreo mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos en presencia de CRA respecto a las Cpl en monitorizaciones donde no se presentó el fenómeno de hiperfiltración, lo que demuestra la importancia de pesquisar la ocurrencia de este fenómeno y de tomarlo en cuenta al momento de determinar la dosis que se le administrará a un paciente crítico.

Cabe destacar que la determinación de eVFG realizada en el presente estudio cuenta con limitaciones, debido a que la fórmula empleada para su determinación en paciente pediátrico, Schwartz, utiliza la CrPL para la estimación, parámetro que se encuentra alterado en pacientes críticamente enfermos dados los constantes aportes de volumen y variaciones propias debidas a la fisiopatología característica de este grupo⁴⁴.

Además, la estimación de *clearance* renal aumentado debiese ser determinada a través de la cuantificación de creatinina urinaria, según Hobbs y cols.⁴⁵, lo que no se realizó en este trabajo principalmente por una baja cantidad de solicitud de recolección de orina de 24 horas en la unidad de servicio y por la dificultad de programación de toma de muestra durante el periodo de estudio, mientras que la determinación de CrPL fue considerablemente más solicitada, lo que permitió aumentar el n de análisis.

Los parámetros farmacocinéticos individuales fueron obtenidos a través del método bayesiano, el que es recomendado por la literatura ya que permite desarrollar regímenes de dosificación más precisos contemplando el conocimiento a priori del investigador respecto a la condición

fisiopatológica del paciente en el momento⁴⁶, lo que incluso ha demostrado disminuir el promedio de días de hospitalización de pacientes y también obtener mejores concentraciones *peak* y basales, además de una menor incidencia de nefrotoxicidad⁴⁹⁻⁵¹. Sin embargo, este método requiere el uso de recursos adicionales, como software especializados y la expertiz farmacocinética de un profesional de la salud⁵⁰.

Así, los parámetros individuales obtenidos para la muestra fueron, en medianas, 1,64 L/h para Cl, 0,36 L/Kg para Vd, 108 mg*h/L para ABC, 1,8 h para T^{1/2} y 38,8 mg/L para C_{máx}, los que son similares a los estimados a partir del estudio de Rivera y cols.⁴⁶, lo que es de esperar, ya que el presente trabajo incluyó a los pacientes analizados previamente en dicho estudio, el que además fue realizado en el mismo centro hospitalario.

La Guía terapéutica de Antimicrobianos del año 2017, señala un Vd de amikacina para paciente adulto no crítico de 0,22-0,29 L/Kg²⁹, lo que permitiría señalar que los pacientes críticos pediátricos cuentan con un Vd de amikacina mayor que los pacientes adultos, como es de esperar.

Por otra parte, en el trabajo de Duszynska y cols., se estimaron los parámetros farmacocinéticos de amikacina en paciente adulto séptico crítico, obteniendo un Vd de 0,42 L/Kg, y una T^{1/2} de 5,4 h, lo que permite estimar un Cl de 0,05 L/h/Kg⁵¹. Así, se observó que el *clearance* de amikacina para paciente crítico pediátrico es mayor que el señalado para paciente adulto crítico (0,15 L/h/kg en el presente trabajo), lo que se puede relacionar a la prevalencia de CRA en este grupo de estudio y sugiere que el grupo pediátrico eliminaría amikacina más rápido que el adulto. Sin embargo, llama la atención el menor Vd del grupo pediátrico crítico con respecto al grupo adulto, puesto que se esperaba un Vd mayor en la población pediátrica debido a la mayor proporción de agua con la que cuentan generalmente estos pacientes.

Un trabajo reciente realizado en pacientes pediátricos por Alqahtani y cols., estimó que el Cl y Vd de amikacina alcanzan los valores 1,2 L/h y 6,5 L, respectivamente, lo que permite estimar una vida media de 3,8 h para paciente pediátrico³¹. Al comparar dichos resultados con los obtenidos en este trabajo, se puede establecer que el paciente crítico pediátrico presenta un mayor Cl y una considerable menor T^{1/2} de amikacina, lo que se puede asociar a la ocurrencia de estados hiperdinámicos previamente mencionados en este trabajo para pacientes críticos pediátricos.

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos a través del trabajo de datos utilizando el método simple o *Naïve* fueron 1,73 L/h para Cl, 0,45 L/kg para Vd, 104 mg*h/L para ABC, 2,0 h para T $\frac{1}{2}$ y 27,09 mg/L para Cmáx, y se pudo observar durante el análisis que amikacina presenta una cinética de eliminación lineal entre las 1 y 10 horas post infusión aproximadamente.

Dicho patrón de eliminación en conjunto con la obtención del valor de 2h de T $\frac{1}{2}$ estimado, permitiría sugerir que, en el paciente crítico pediátrico, se elimina amikacina casi en su totalidad al cabo de aproximadamente 10 horas, por lo que es de esperar que la concentración plasmática del antibiótico después de dicho tiempo sea cercana a cero.

Al comparar los valores obtenidos tanto poblacionales como individuales para la muestra, se puede observar que son cercanos y permiten una interpretación similar. Sin embargo, los valores de parámetros obtenidos a través del método bayesiano (individuales) fueron estimados por monitorizaciones plasmáticas, incluyendo en muchos casos más de un nivel plasmático por monitorización.

Además, es importante señalar que el método *Naïve* es una herramienta útil como una primera aproximación para la estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales, sin embargo, no toma en cuenta la variabilidad inter o intraindividual existente en un grupo de pacientes y presenta errores asociados a la utilización de medianas o promedios que restan importancia a cualquier caso que salga de la normalidad, lo que podría llevar a suposiciones erróneas^{47,52}.

En relación a la identificación de pacientes con comportamiento farmacocinético de amikacina distinto, se pudo observar que aquellos que presentaron un BHA (+) al momento de la monitorización de amikacina, contaron con un ABC y Cmáx estimados menores en relación al grupo de pacientes que presentó un BHA (-), mientras que el Cl fue mayor en el grupo BHA (+).

Al respecto, se puede señalar que la diferencia encontrada en los parámetros ABC y Cmáx era de esperar, debido al estado hipervolémico que esta condición (BHA (+)) genera en los pacientes⁵³, llevando así a una “dilución” de amikacina en plasma, sin embargo, siguiendo el mismo razonamiento, se esperaba también que el Vd fuese mayor en el grupo BHA (+), lo que no ocurrió. Por otra parte, el mayor Cl de amikacina encontrado en este grupo llama la atención, puesto que se ha descrito una asociación entre balance hídrico positivo y falla renal⁵⁴, por lo que se esperaba encontrar un Cl disminuido en el grupo.

Sin embargo, la diferencia encontrada en el CI entre ambos grupos podría asociarse a que aquellos pacientes con BHA (+), por lo general, son pacientes que requieren del aporte de volumen debido a que están cursando con hipoperfusión tisular producto de una sepsis o shock, condición que se asocia a un estado de rápida eliminación de fármacos hidrofílicos^{53,54}.

Los pacientes que cursaron con shock séptico/sepsis durante la monitorización de amikacina, contaron con un ABC estimada que mostró ser significativamente menor respecto al control (valor-p = 0,0038), lo que sugiere una menor exposición al fármaco en este grupo de pacientes.

Además, se estimó una mediana de CI de 1,6 L/h (2,42 mL/min/kg) y de 0,34 L/kg para Vd, mientras que en el trabajo de Mahmoudi y cols., para paciente crítico adulto séptico, se estimó un Vd de 0,36 L/kg y un CI de 3,88 mL/min/kg⁵⁵; lo que plantea que tanto el Vd como CI de la población pediátrica son menores. Sin embargo, es importante destacar que el trabajo de Mahmoudi y cols. estimó los parámetros farmacocinéticos de amikacina a través del modelo no compartimental, mientras que, en el presente trabajo, la estimación se realizó a través del modelo de un compartimento, el que es más utilizado para MTF.

Por otra parte, se esperó encontrar un CI significativamente aumentado y una C_{máx} disminuida debido al estado hiperdinámico y el consecuente aumento del gasto cardiaco y de la tasa metabólica presentes en estadios tempranos del curso de la sepsis⁵⁶, pero no fue así, lo que podría deberse principalmente a que el grupo control, para todas las condiciones, sigue siendo un grupo de pacientes críticos pediátricos, por lo que es difícil encontrar variaciones más específicas considerando lo complejo de su contexto fisiopatológico.

Se ha descrito farmacocinética variable para algunas drogas hidrofílicas durante el curso de estados agudos de leucemia debido a un aumento de la función renal^{57,58}, lo que se asocia principalmente a estados febriles o infecciones agudas⁵⁹.

Al buscar posibles diferencias entre los parámetros farmacocinéticos para pacientes con enfermedad oncohematológica activa, se encontró un CI de amikacina de 5,05 L/h (7,65 mL/min/kg), el que fue considerablemente mayor al CI del grupo control (valor-p < 0,0001) y un Vd significativamente menor, de 0,29 L/kg (valor-p = 0,0049).

Un estudio realizado por Kaojarern y cols. en pacientes adultos con enfermedad oncohematológica estimó un Vd de 0,39 L/kg y un CI de 2,08 mL/min/kg⁵⁸, lo que sugiere un CI considerablemente mayor y un menor Vd en la población pediátrica. Además, otro estudio realizado en población oncológica pediátrica por Kramer y cols., estimó un CI de 2,51 mL/min/kg y un Vd de 0,24 L/kg⁶⁰, lo que indica que los pacientes pediátricos críticos en

contexto oncohematológico presentan una mayor tasa de eliminación de amikacina y un volumen de distribución aparente de amikacina mayor al estimado para pacientes oncológicos no críticos.

Por otra parte, la $C_{m\acute{a}x}$ estimada para este grupo fue de 44,78 mg/L, resultado que llama la atención debido al clearance aumentado del grupo, sin embargo, el menor V_d estimado podría explicar en parte la concentración máxima alcanzada en estos pacientes. Cabe destacar que el n de pacientes incluidos en la categoría oncohematológico fue 12, por lo que las estimaciones realizadas podrían enturbecerse dado el bajo tamaño muestral.

Curiosamente, tanto los pacientes con diagnóstico de síndrome de Down como aquellos que recibieron tratamiento con DVA y/o diuréticos durante la monitorización presentaron un comportamiento farmacocinético similar, con V_d y $T_{1/2}$ significativamente mayores a los valores estimados para su respectivo grupo control (valor-p = 0,0110 y 0,0200; valor-p = 0,0062 y 0,0007, respectivamente) y Cl significativamente menores (valor-p = 0,0286 y 0,0159, respectivamente).

Estos grupos de pacientes no han sido estudiados con anterioridad, por lo que fue imposible establecer una comparación basándose en referencias. Es importante señalar que, para el grupo de pacientes con Síndrome de Down, el n de monitorizaciones fue 13, y corresponden a diferentes episodios de 3 pacientes distintos, lo que podría afectar la estimación de los resultados.

Esto sugiere que los pacientes críticos pediátricos tanto con diagnóstico de Síndrome de Down como aquellos que recibieron DVA y/o diuréticos durante la MTF, cuentan con una menor tasa de eliminación de amikacina, lo que explicaría la mayor vida media encontrada en ambos grupos. Sin embargo, para el caso de los pacientes que recibieron DVA-diuréticos, se esperaba lo contrario dado el aumento del gasto cardiaco que las drogas vasoactivas provocan dada su acción farmacológica y al efecto farmacológico directo del uso de diuréticos sobre excreción renal.

Por otra parte, se estimaron los parámetros de aquellos pacientes cuya $CrPL$ se encontraba por sobre límite superior del rango normal determinado por el laboratorio del hospital, observándose que tanto ABC como $C_{m\acute{a}x}$ fueron significativamente mayores (136,1 mg*h/L y 44,88 mg/L) en comparación a los valores estimados para su grupo control respectivo y, en general, mayores a los estimados para todas las otras categorías. Esto nada más corrobora que amikacina es excretada a través del sistema renal²⁹, ya que la creatinina plasmática, como

biomarcador de función renal^{26,44}, se ve aumentada cuando el paciente cursa con complicaciones a nivel de este sistema, pudiéndose alcanzar concentraciones máximas un 16% mayores y una exposición al fármaco 26% mayor a las estimadas en la muestra de pacientes de estudio.

Siguiendo con el análisis, aquellos pacientes de la muestra que contaron aislamiento e identificación de patógeno durante la monitorización plasmática de amikacina, en su mayoría alcanzaron el objetivo terapéutico $C_{m\acute{a}x}/CIM$ (76%), mientras que, por el contrario, la menor parte del grupo alcanzó la relación ABC/CIM deseada (16%).

En segundo lugar, se analizó de forma empírica el cumplimiento de parámetros FC/FD para todas las monitorizaciones de la muestra, encontrándose que, con una CIM de 2 mg/L el cumplimiento de la relación $C_{m\acute{a}x}/CIM$ fue en un 99% de las monitorizaciones mientras que la relación ABC/CIM esperada se alcanzó en tan solo un 25%. Además, al probar una CIM de 4 mg/L o “ CIM amikacina aumentada”, se repite el mismo patrón para ambas relaciones FC/FD , donde 88% de monitorizaciones alcanzaron la relación $C_{m\acute{a}x}/CIM$ deseada, mientras que tan solo 5% monitorizaciones llegaron a una relación entre ABC y CIM óptima.

Esto se puede interpretar como una baja exposición al fármaco en el paciente crítico pediátrico, pero que logra una concentración máxima según lo esperado. Este resultado se podría relacionar a la alta prevalencia de CRA en la muestra, dada la eliminación renal de amikacina y a la consecuente corta vida media determinada para AMK en el paciente crítico pediátrico.

Al respecto, un estudio realizado por Udy y cols. en paciente crítico, señala que la presencia de CRA podría sugerir una disminución en la frecuencia de administración⁶¹, con lo que se podría esperar un mayor cumplimiento la relación ABC/CIM , lo que a su vez, podría disminuir el cumplimiento de $C_{m\acute{a}x}/CIM$.

Amikacina es un antibiótico que cuenta con actividad bactericida concentración dependiente^{27,30} y una alta concentración plasmática de esta se asocia con una reducción de la morbimortalidad provocada por infecciones⁶²⁻⁶⁴, por lo que el esquema de dosificación establecido en el HEGC para paciente crítico pediátrico funcionaría correctamente dados los porcentajes de cumplimiento de la relación $C_{m\acute{a}x}/CIM$. Por otra parte, bajas concentraciones plasmáticas basales de amikacina se asocian a menor nefrotoxicidad⁶⁵, por lo que en este grupo de pacientes el riesgo de toxicidad renal podría verse reducido gracias a la rápida eliminación del antibiótico (aproximadamente 10h).

Un estudio realizado por Zelenitsky y cols.. en paciente adulto determinó que no existe diferencia en la capacidad predictiva entre las relaciones C_{max}/C_{IM} y ABC/C_{IM} ⁶⁶ de amikacina. Sin embargo, en el presente trabajo se puede apreciar que existe un menor cumplimiento de ABC/C_{IM} en comparación con C_{max}/C_{IM} , lo que podría significar que para los pacientes críticos pediátricos la relación FC/FD que tiene mayor capacidad predictiva es C_{max}/C_{IM} . También podría pensarse que la baja exposición a amikacina sugiere un cambio en el esquema de administración en el paciente crítico pediátrico, sin embargo, esto requiere de más estudio.

En relación a la identificación de covariables a través de los métodos de regresión lineal o no lineal, se buscó entre aquellas que tuviesen relación con los parámetros V_d y Cl tomando en consideración que estos son los parámetros que se ven más afectados en un paciente crítico^{22,23}.

Así, se analizó la correlación entre ambos parámetros y las variables antropométricas peso, talla y superficie corporal, dado su comportamiento edad dependiente. También se incluyó la edad y variables específicas para cada parámetro farmacocinético, siendo para V_d el DU y BHA, mientras que para Cl lo fueron CrPL, BUN y eVFG.

Para el caso de V_d , se decidió incluir al análisis las variables balance hídrico acumulado y débito urinario debido a que ambas se relacionan con la proporción de líquido corporal con la que cuenta un paciente en un tiempo determinado. Por otra parte, para el *clearance* de amikacina, se incluyeron variables que se relacionan con la función renal, como el *clearance* de creatinina, la creatinina plasmática y el nitrógeno ureico.

Una relación lineal entre V_d y la edad, el peso y la superficie corporal de los pacientes fue encontrada. Sin embargo, no se demostró relación entre V_d y la talla, el débito urinario y el balance hídrico acumulado.

La edad, el peso y la superficie corporal presentaron una relación lineal significativa con el Cl , siendo sus valores de R^2 0,6283; 0,7873 y 0,7570, respectivamente, mientras que se observó una relación significativa polinómica de sexto orden entre la talla de los pacientes y el Cl . Por otra parte, no se demostró relación significativa entre eVFG, BUN y CrPL con *clearance* de amikacina.

En un estudio de propuesta de covariables para parámetros farmacocinéticos de amikacina realizado por Šíma y cols., se observó que el V_d de amikacina se relaciona de manera

significativa con la superficie corporal y, de igual forma, lo hace con el peso de los pacientes, mientras que el *clearance* de amikacina presentó una relación significativa con eVFG⁶⁷.

Esto último no coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio para CI, sin embargo, el estudio de Šíma y cols. fue realizado en población adulta crítica y no evaluó la relación entre las covariables demográficas y CI, dificultando la comparación entre ambos estudios. Además, la eVFG fue estimada a través de la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), fórmula validada para paciente adulto, mientras que en este trabajo la estimación de eVFG fue realizada a través de la fórmula de Schwartz.

Un reciente *review* elaborado por Illamola y cols. en el año 2018, recolectó la información disponible acerca de los estudios farmacocinéticos poblacionales de amikacina realizados a la fecha en población pediátrica, y estableció que tanto el peso total actual como la eVFG fueron los predictores más mencionados como significativamente incidentes para el parámetro CI, mientras que para Vd lo fue el peso total actual.

Un estudio previo realizado en el HEGC en paciente crítico pediátrico determinó que el balance hídrico a las 24 horas podría ser considerado como una variable influyente en el Vd de amikacina a través de una relación polinómica de tercer orden⁴⁶, Sin embargo, esta variable no fue estudiada en el presente trabajo.

Por otra parte, Montmollin y cols. señalan que un balance hídrico positivo a las 24 horas se podría considerar un factor de riesgo para la obtención de C_{máx} de AMK disminuidas⁶⁸, lo que podría estar relacionado con un aumento del Vd del fármaco.

Dado que en este estudio sólo se analizó la posible correlación entre variables y parámetros a través de regresiones lineales y no lineales, no se puede afirmar que no existe relación matemática alguna tanto entre la eVFG y el CI como entre el BHA de los pacientes y el Vd, manteniendo la posibilidad de que tengan una relación con sus respectivos parámetros y puedan contribuir a la construcción de un modelo farmacocinético en este grupo de pacientes.

El principal aporte de este estudio es el entregar información de la realidad farmacocinética actual de amikacina de los pacientes críticos pediátricos en Chile, situación que no puede ser obviada y debe ser tomada en cuenta a la hora de tomar decisiones clínicas y terapéuticas sobre este grupo de la población.

Al comparar este estudio con el realizado por Rivera y cols. en el mismo centro hospitalario⁴⁶ se puede agregar que, a pesar de ser estudios similares, la integración de ambas bases de

datos recopiladas durante sus respectivos periodos de investigación permitió realizar un análisis farmacocinético con una muestra de mayor cantidad de pacientes. Además, a diferencia de dicho trabajo, en el presente estudio se propuso covariables a considerar en la construcción de un modelo farmacocinético poblacional.

La principal fortaleza de este trabajo fue el evidenciar la alineación multidisciplinaria que existe en la UPCP del HEGC, donde hay constante retroalimentación entre farmacéuticos clínicos y el resto de los profesionales en diversas instancias de discusión.

Esto permitió aumentar la cantidad de información registrada, contemplando distintos focos de percepción de las problemáticas que giran en torno al paciente, lo que lleva a un análisis integral y a un ambiente que demanda una constante mejora profesional.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra su modalidad de trabajo y análisis unicéntrica (HEGC), situación que puede llevar a la existencia de sesgos, como lo son el tipo de pacientes, etiología de las patologías y complicaciones, entre otros.

Además, la recolección prospectiva de datos se realizó entre lunes a viernes dentro de un horario definido, quedando algunas monitorizaciones registradas después del día en que se realizaron, por lo que hallar la información necesaria para su correcta interpretación fue de gran dificultad y, muchas veces, la información reunida para esas monitorizaciones fue suficiente para entrar al estudio, pero deficiente para un análisis más completo del caso.

La principal proyección de este trabajo es la futura construcción de un modelo farmacocinético poblacional de amikacina para paciente crítico pediátrico a través de la prueba de capacidad predictiva de las covariables que aquí se proponen a través de simulaciones. Esto con la finalidad de optimizar el tratamiento farmacológico de los pacientes, disminuir el riesgo de toxicidad por uso de amikacina, aminorar el tiempo de acción del equipo clínico y disminuir el costo de hospitalización.

Buscar nuevas herramientas de trabajo en el campo de la farmacocinética clínica para pacientes críticos pediátricos, es una apuesta importante que requiere el desarrollo de profesionales capacitados y del trabajo multidisciplinario, con la finalidad de mejorar las condiciones, sobrevida, costos asociados a atención de salud, y otros aspectos de salud pública relacionados con dichos pacientes. Es por eso que se debe continuar investigando siempre al respecto.

6. Conclusión

Los parámetros farmacocinéticos de amikacina en pacientes críticos pediátricos fueron estimados utilizando el modelo bayesiano, destacando una vida media reducida y un *clearance* aumentado respecto a población pediátrica no crítica.

Una alta ocurrencia del 62% de *clearance* renal aumentado fue encontrada en el presente estudio, porcentaje considerablemente mayor al descrito previamente en la literatura (12%). Adicionalmente, las concentraciones plasmáticas de amikacina se vieron significativamente disminuidas a todos los tiempos en presencia de CRA, por lo que se sugiere priorizar la pesquisa de pacientes que lo puedan presentar para así optimizar rápidamente su tratamiento con amikacina.

El cumplimiento de la relación Farmacocinética/Farmacodinámica $C_{m\acute{a}x}/CIM$ fue alcanzado en un mayor porcentaje de la muestra en comparación al parámetro ABC/CIM . Es por esto que se recomienda continuar monitorizando el tratamiento con amikacina a través de ambas relaciones y, quizá en un estudio posterior, establecer una relación entre el cumplimiento del parámetro de exposición global ABC/CIM con la resolución diagnóstica para paciente crítico pediátrico para así determinar su real capacidad predictiva de seguridad y eficacia en este grupo.

Basándose en el estudio a través de comparación de grupos y regresiones tanto lineales como no lineales, se recomienda considerar, para la construcción de un modelo farmacocinético poblacional de amikacina en paciente crítico pediátrico, como covariables influyentes para V_d la edad, peso, superficie corporal, diagnóstico de Síndrome de Down, enfermedad oncohematológica activa y uso de drogas vasoactivas y/o diuréticos, mientras que para Cl lo son la edad, peso, superficie corporal, talla, balance hídrico acumulado positivo, diagnóstico de Síndrome de Down, enfermedad oncohematológica activa, uso de drogas vasoactivas y/o diuréticos y creatinina plasmática sobre nivel normal.

7. Referencias

1. Gibaldi M, Perrier D, Pla Delfina JM, Moreno Dalmau J. *Farmacocinética*. Reverté; 1982. [https://books.google.cl/books?hl=es&lr=&id=t_VAYxXH78MC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Gibaldi+M,+Perrier+D.+Farmacocinética+\(Versión+en+español\).+Barcelona&ots=RomyoYnKOd&sig=4bsxEpn8xpPRW7G83qjyfGT94Ag#v=onepage&q&f=false](https://books.google.cl/books?hl=es&lr=&id=t_VAYxXH78MC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Gibaldi+M,+Perrier+D.+Farmacocinética+(Versión+en+español).+Barcelona&ots=RomyoYnKOd&sig=4bsxEpn8xpPRW7G83qjyfGT94Ag#v=onepage&q&f=false). [citado 20 de diciembre 2018].
2. Tomlin ME. *Pharmacology & Pharmacokinetics : A Basic Reader*. Springer; 2010. https://books.google.cl/books?hl=es&lr=&id=FE05O9eAk70C&oi=fnd&pg=PR1&dq=Tomlin+M.+Pharmacology+%26+Pharmacokinetics.+A+basic+reader.+London:+Springer%3B+2009.+1-170+p.&ots=EoEL9LOhMM&sig=ZQ0kupUOVH89z9eUNh1B_L_qrw8#v=onepage&q&f=false. [citado 20 de diciembre 2018].
3. Escobar L. Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):605-614. doi:10.1016/j.rmcl.2016.09.006
4. Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling , Simulation , and Model-Based Drug Development. *Pharmacometrics Syst Pharmacol CPT*. 2012;1(7):1-14. doi:10.1038/psp.2012.4
5. Bonate PL. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation*.; 2009. doi:10.1007/978-1-4419-9485-1
6. Shirkey H. Therapeutic orphans - Everybody's business. *Drug Intell*. 1968;2:1968.
7. González C. Farmacología del paciente pediátrico. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):652-659. doi:10.1016/j.rmcl.2016.09.010
8. Alander SW, Blowey DL. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-1167.
9. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta Paediatr*. 1983;72(s305):7-11.
10. Zuppa AF, Barrett JS. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Critically Ill Child. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(3):735-755. doi:10.1016/j.pcl.2008.02.017
11. Illamola SM, Sherwin CM, van Hasselt JGC. Clinical Pharmacokinetics of Amikacin in Pediatric Patients: A Comprehensive Review of Population Pharmacokinetic Analyses. *Clin Pharmacokinet Online First*. 2018;57(10):1217-1228. doi:10.1007/s40262-018-0641-x
12. Turner EL, Nielsen KR, Jamal SM, Arnim AVSA, Turner EL. A Review of Pediatric Critical Care in Resource-Limited Settings : A Look at Past , Present , and Future Directions. *Front Pediatr*. 2016;4(5):1-15. doi:10.3389/fped.2016.00005
13. Rice TW, Bernard GR. Therapeutic Intervention and Targets for Sepsis. *Annu Rev Med*. 2005;56(1):225-248. doi:10.1146/annurev.med.56.082103.104356
14. Vincent J, Bihari DJ, Suter PM, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA*. 1995;274:639-644.
15. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial Infections in the ICU * The Growing

- Importance of Antibiotic-Resistant. *Chest.* 1999;115:34-41S. doi:10.1378/chest.115.suppl
16. Schlapbach LJ, Maclaren G, Festa M, Alexander J, Erickson S. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med.* 2017;43(8):1085-1096. doi:10.1007/s00134-017-4701-8
 17. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2017;317(8):2016-2017. doi:10.1001/jama.2017.0131
 18. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 Update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997-1000. doi:10.1097/CCM.0000000000003119
 19. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31(12):2742-2751. doi:10.1097/01.CCM.0000098031.24329.10
 20. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115(7):529-535. doi:10.1016/j.amjmed.2003.07.005
 21. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115(2):462-474. doi:10.1378/chest.115.2.462
 22. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):886-893. doi:10.1016/j.cmi.2015.05.002
 23. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients Altered Disposition and Pharmacokinetic Variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1009-1034.
 24. Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, et al. Augmented Renal Clearance Using Population-Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients*. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(9):e388-e394. doi:10.1097/PCC.0000000000001228
 25. Illamola SM, Sherwin CM, van Hasselt JGC. Clinical Pharmacokinetics of Amikacin in Pediatric Patients: A Comprehensive Review of Population Pharmacokinetic Analyses. *Clin Pharmacokinet.* 2018. doi:10.1007/s40262-018-0641-x
 26. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do i need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017;102(2):89-93. doi:10.1136/archdischild-2015-309069
 27. Isaksson B, Nibson L, Mailer R, Serin L. Postantibiotic effect of aminoglycosides on Gram-negative bacteria evaluated by a new method. *J Antimicrob Chemother.* 1988;22(1):23-33.
 28. Kent A, Turner MA, Sharland M, et al. Aminoglycoside toxicity in neonates : something to worry about ? Aminoglycoside toxicity in neonates : something to worry about ? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(3):319-331. doi:10.1586/14787210.2014.878648
 29. Mensa Pueyo, J. Gatell Artigas, J. García Sánchez J. Guía terapéutica antimicrobiana

2017. 2017;26:909.

30. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical Response to Aminoglycoside Therapy : Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration. *J Infect Dis.* 2016;155(1):93-99.
31. Alqahtani S, Abouelkheir M, Alsultan A, et al. Optimizing Amikacin Dosage in Pediatrics Based on Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling. *Pediatr Drugs.* 2018;Online fir. doi:10.1007/s40272-018-0288-y
32. Roberts JA, Abdul-aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498-509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2
33. Aarons L. Population pharmacokinetics : theory and practice. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32(6):669-670.
34. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Population Pharmacokinetics. 1999:1-31.
35. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. PHARMACOMETRICS Building Population Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Models . I . Models for Covariate Effects. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992;20(5):511-528.
36. Marcela L, Garduño B, Carlos J, et al. Artículo de revisión La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Med Int Mex.* 2011;27(4):370-377.
37. Hirschfeld S, Saint-Raymond A. *Pediatric Clinical Pharmacology - Part II: Development of Pediatric Medicines; Pediatric Regulatory Initiatives.*; 2011.
38. Chile M de S de. *Para La Evaluación Nutricional de Niños, Niñas y Adolescentes, Desde El Nacimiento Hasta Los 19 Años de Edad.* (A RLHYLCP, ed.); 2018.
39. Salud O mundial de la. Curvas OMS de peso, talla e índice de masa corporal para niños, niñas y adolescentes de 5 a 19 años. 2014:369-371. <http://www.who.int/growthref/en/>.
40. Salud O mundial de la. Patrones de crecimiento infantil de la OMS desde nacimiento a 5 años. 2009:487-497.
41. Schwartz GJ, Mun A, Schneider MF, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. 2009:629-637. doi:10.1681/ASN.2008030287
42. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatr Nephrol.* 1987;34(3):571-590. doi:10.1016/S0031-3955(16)36251-4
43. Paterson DL. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units. *Crit Care Med.* 2003;31(1):25-28. doi:10.1097/01.CCM.0000045029.58984.94
44. Geus HRH De, Betjes MG, Bakker J. In-Depth Clinical Review Biomarkers for the prediction of acute kidney injury : a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J.* 2012;5(2):102-108. doi:10.1093/ckj/sfs008
45. Hobbs AL V, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients : A Focus on Antibiotics. *accp Journals.* 2015;35(11):1063-1075. doi:10.1002/phar.1653

46. Rivera CP. Estudio farmacocinético clínico de amikacina en paciente crítico pediátrico. 2017.
47. Moreira MR. Análisis farmacocinético poblacional de vancomicina en neonatos. *Tesis Dr Univ Autónoma Barcelona*. 2014:62-75.
48. Burton ME, Ash CL, Hill DP, Handy T, Shepherd MD, Vasko MR. A controlled trial of the cost benefit of computerized bayesian aminoglycoside administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49(6):685-694.
49. Timothy Franson R. Prospective comparison of traditional and pharmacokinetic aminoglycoside dosing methods. *Crit Care Med*. 1988;16(9):840-843.
50. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides : indications , pharmacokinetics. *Intern Med J*. 2011;41:441-449. doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02452.x
51. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-krochmal B, Wiela-hoje A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R165.
52. Almiñana MA. Unidad de Farmacocinética Clínica. *Form Contin para Farm Hosp*. 1992;33:28-29.
53. Naveda OE, Naveda F. Balance hídrico positivo y alta mortalidad en ni nos con sepsis grave y choque séptico. *Soc Colomb Pediatría*. 2016;49(3):1-7. doi:10.1016/j.rcpe.2016.06.001
54. Pérez NG, Centeno IZ, López RG, Muñoz AA, Noguez AC, Carrillo LL. Balance hídrico: un marcador pronóstico de la evolución clínica en pacientes críticamente enfermos. Reporte preliminar. *Rev la Asoc Mex Med*. 2015;24(2):70-84.
55. Mahmoudi L, Mohammadpour AH, Ahmadi A, Niknam R, Mojtahedzadeh M. Influence of sepsis on higher daily dose of amikacin pharmacokinetics. *Eur Rev Med an Pharmacol Sci*. 2013;17:285-291.
56. Lugo, Gustavo. Castañeda-Hernandez G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill patients with sepsis Never Miss an Issue. *Crit Care Med*. 2019;25(5):5-7.
57. Nyhlen A, Ljungberg B, Nilsson-ehle I. Pharmacokinetics of Ceftazidime in Febrile Neutropenic Patients. *Scand J Infect Dis*. 2001;(8):222-226.
58. Kaojarern S, Maoleekoonpairroj S, Atichartakarn V. Pharmacokinetics of Amikacin in Hematologic Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(8):1406-1408.
59. Ljungberg B. Pharmacokinetics of Meropenem in Febrile Neutropenic Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16(11):797-802.
60. Kohl S, Pickering LK, Houston MD. Multiple-dose amikacin kinetics in pediatric oncology patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1979:635-640.
61. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented Renal Clearance Implications for Antibacterial Dosing in the Critically Ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(1):1-16.
62. Beaucaire G, Leroy O, Beuscarf C, Karp P. Clinical and bacteriological efficacy , and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections. *J Antimicrob*

Chemother. 1991;27:91-103.

63. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The Association of Aminoglycoside Plasma Levels with Mortality in Patients with Gram-Negative Bacteremia. *J Infect Dis.* 1984;149(3):443-448.
64. Moore RD. Association of Aminoglycoside Plasma Levels with Therapeutic Outcome in Gram-Negative Pneumonia. *Am J Med.* 1984;77(4):657-662.
65. Boucher BA, Coffey BC, Kuhl DA, Tolley EA, Fabian TC. Algorithm for Assessing Renal Dysfunction Risk in Critically Ill Trauma Patients Receiving Aminoglycosides. *Am J Surg.* 1990;160(5):473-480.
66. Zelenitsky SA, Harding GKM, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(4):668-674. doi:10.1093/jac/dkg403
67. Šíma M, Hartinger J, Cikánková T, Slanař O. Estimation of once-daily amikacin dose in critically ill adults. *J Chemother.* 2018;30(1):37-43. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1376818>.
68. Montmollin E De, Bouadma L, Tubach F. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg / kg total body weight regimen. *Intensive Care Med.* 2014;40:998-1005. doi:10.1007/s00134-014-3276-x
69. Jambhekar SSPJB. Basics pharmacokinetics. *Biomass Chem Eng.* 2015;2(23–6):1-492.
70. Pubchem. Amikacin | C22H43N5O13 - PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/37768#section=Vapor-Pressure>. Published 2018. Accessed December 19, 2018.

8. Anexos

8.1. Técnica de medición de amikacina plasmática Cobas®

0004791959193:501V10.0

AMIK2

Amikacin

Información de pedido

REF	CONTENT	ID del sistema 07 6926 6	Analizadores adecuados para el cobas c pack
04791959 190	ONLINE TDM Amikacin (75 pruebas)		Roche/Hitachi cobas c 311 , cobas c 501/502
03375781 190	Preciset TDM II Calibrators CAL A-F (6 x 5 mL) Diluent (1 x 10 mL)	Códigos 743-748	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 310 Código 311 Código 312	

cobas®

Español

Información del sistema

Analizadores **cobas c 311/501**:

AMIK2: ACN 456

Analizadores **cobas c 502**:

AMIK2: ACN 8456

Uso previsto

Test in vitro para la determinación cuantitativa de amikacina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

Características

La amikacina es un aminogluósido semisintético con actividad bactericida frente a una amplia gama de patógenos, entre los que se encuentran numerosos organismos resistentes a otros aminogluósidos.^{1,2,3,4} In vitro, la amikacina actúa contra organismos gramnegativos, estafilococos productores y no productores de penicilinas. La efectividad de este fármaco se debe principalmente a su alto grado de resistencia a las enzimas que inactivan los aminogluósidos.⁵ La determinación de las concentraciones del fármaco en suero o plasma permite alcanzar una óptima eficacia terapéutica y minimizar la toxicidad.⁶

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg y de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos se efectuaron con pruebas aprobadas por la FDA o que cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A. Pero dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{7,8}

Preparación de los reactivos

Los reactivos están listos para el uso.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

Conservación y estabilidad

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c pack**

En uso y refrigerado en el analizador:

12 semanas

Principio del test

Interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS), medida a través de los cambios producidos en la transmisión de la luz.

Inmunoanálisis homogéneo basado en el principio de medición de los cambios producidos en la absorbancia o cantidad de luz que atraviesa la muestra, resultantes de la formación de agregados de micropartículas. Las micropartículas, revestidas con ampicacina, forman rápidamente agregados en presencia de una solución de anticuerpos de ampicacina. Al añadir una muestra que contiene ampicacina, la formación de agregados se inhibe parcialmente, reduciendo la velocidad del proceso de agregación. Los anticuerpos unidos al fármaco de la muestra dejan de estar disponibles para inducir la agregación de partículas, inhibiéndose, por consiguiente, la formación de retículos de partículas. Con ello se obtiene una curva clásica de inhibición para la concentración de ampicacina, en la cual la velocidad máxima de agregación corresponde a la concentración mínima de ampicacina. Controlando los cambios producidos en la dispersión de la luz o absorbancia se obtiene una curva dependiente de la concentración.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- R1** Anticuerpo monoclonal anti-amicacina (ratón) y material de origen humano en tampón con conservante
- R2** Micropartículas conjugadas de derivados de ampicacina, material de origen humano, conservante

R1 está en la posición A y R2 está en la posición B.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

No congelar.

Obtención y preparación de las muestras

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado.

Suero: recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma tratado con EDTA di o tripotásico o con heparina de sodio o litio.

Estabilidad: en frasco tapado, 8 horas a 15-25 °C
en frasco tapado, 48 horas a 2-8 °C
en frasco tapado, 4 semanas a -20 °C

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

La estabilidad de las muestras fue establecida a partir de los datos experimentales del fabricante o de la literatura de referencia y solamente para las temperaturas y los tiempos indicados en la metodología. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios de estabilidad a partir de todas las referencias disponibles y/o realizando sus propios estudios.

Evitar la formación de espuma en las muestras. No congelar y descongelar las muestras repetidas veces.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

El momento de la obtención de la muestra depende de si se desea medir concentraciones máximas o mínimas.⁹

8.2. Permisos

8.2.1. Aprobación del estudio por dirección del Hospital Dr. Exequiel González Cortés



CERTIFICADO



En mi calidad de Directora del Hospital Autogestionado en Red Dr. Exequiel González Cortés, **AUTORIZO LA REALIZACIÓN** del estudio denominado **"Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional de amikacina en paciente crítico pediátrico."**

Objetivo.

Obtener un modelo farmacocinético poblacional de amikacina en paciente crítico pediátrico útil para predecir la dosis requerida.

Diseño y Metodología.

Estudio farmacocinético de niveles plasmáticos de amikacina en paciente crítico pediátrico. Se utilizarán datos de pacientes que tengan medición de niveles plasmáticos de amikacina y que requieran de ajuste de dosis por parte del equipo de Farmacia Clínica del Hospital.

Es un estudio de tipo prospectivo, abierto, no randomizado. Se desarrollará un perfil de concentración plasmática versus tiempo (Cpl vs t) durante un intervalo habitual de administración y monitorización de amikacina, a los tiempos de muestreo habituales del programa de monitorización de fármacos a las 1.5 y 8 horas post administración y los controles sucesivos que tenga. No contempla intervención de la dosis.

El modelo se construirá a partir de una base de datos histórica de registros de farmacocinética clínica (años 2015, 2016, 2017) y una recolección de datos prospectiva.

Potenciales beneficios a los participantes e Institución.

Obtención de un modelo capaz de entregar información útil en la toma de decisiones clínicas con respecto a amikacina en UCP e identificación de la dosis de amikacina a administrar en contexto de UCP.

Dadas las características del estudio, no debe ser presentado al Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur. La investigación no contempla intervención en la ficha clínica.

El responsable del estudio es Alfredo Figueroa M. Alumno de Química y Farmacia de la Universidad de Chile y su tutora local es la Q.F. Leslie Escobar Oregón, funcionaria de nuestro hospital, quienes se han comprometido a:

- Dar oportuna cuenta de la suspensión del estudio por escrito a esta Dirección.
- En caso de publicación, hacer referencia a este Hospital como centro en que se realizó la investigación.
- Una vez concluido el estudio y/o comunicados o publicados preinformes o el estudio en su totalidad, se compromete a hacer llegar una copia del mismo y de la publicación a esta Dirección.
- Mantener registro de pacientes enrolados, eventos adversos y otros incidentes.
- Reportar semestralmente y por escrito a Jefatura de Docencia de Investigación: estado del estudio, registro de pacientes y registro de eventos adversos.

Esta Dirección informará a jefes de las unidades donde podrá desarrollarse el estudio para que otorguen las facilidades.

AUTORIZACIÓN:


DRA. MARTA VEGONA YARZA SAEZ
DIRECTORA



CERTIFICADO

En mi calidad de Directora del Hospital Autogestionado en Red Dr. Exequiel González Cortés, **certifico estar en conocimiento** de la realización de la investigación denominada **"Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional de amikacina en paciente crítico pediátrico."**

Objetivo.

Obtener un modelo farmacocinético poblacional de amikacina en paciente crítico pediátrico útil para predecir la dosis requerida.

Diseño y Metodología.

Estudio farmacocinético de niveles plasmáticos de amikacina en paciente crítico pediátrico. Se utilizarán datos de pacientes que tengan medición de niveles plasmáticos de amikacina y que requieran de ajuste de dosis por parte del equipo de Farmacia Clínica del Hospital.

Es un estudio de tipo prospectivo, abierto, no randomizado. Se desarrollará un perfil de concentración plasmática versus tiempo (Cpl vs t) durante un intervalo habitual de administración y monitorización de amikacina, a los tiempos de muestreo habituales del programa de monitorización de fármacos a las 1.5 y 8 horas post administración y los controles sucesivos que tenga. No contempla intervención de la dosis.

El modelo se construirá a partir de una base de datos histórica de registros de farmacocinética clínica (años 2015, 2016, 2017) y una recolección de datos prospectiva.

Potenciales beneficios a los participantes e Institución.

Obtención de un modelo capaz de entregar información útil en la toma de decisiones clínicas con respecto a amikacina en UCP e identificación de la dosis de amikacina a administrar en contexto de UCP.

Dadas las características del estudio, no debe ser presentado al Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitana Sur. La investigación no contempla intervención en la ficha clínica.

El responsable del estudio es Alfredo Figueroa M. Alumno de Química y Farmacia de la Universidad de Chile y su tutora local es la Q.F. Leslie Escobar Oregón, funcionaria de nuestro hospital.



DRA. MARIA VEGONA YARZA SAEZ
DIRECTORA

Santiago, 06 de junio de 2018

8.3. Relativo a amikacina

8.3.1. Concentración plasmática de amikacina en función del *clearance* renal.

Tabla de apoyo a figura 2.

Tabla 9: Comparación de concentraciones plasmáticas de amikacina a distintos tiempos en ausencia o presencia de *clearance* renal aumentado.

C_{pl}	Sin CRA	Con CRA	valor-p
C_{1,5}	26,75 [56,6]	23,15 [41,7]	0,0369
C₂	21,4 [37]	15,6 [16,8]	0,0078
C_{3,5}	15,6 [26,1]	7,75 [22,3]	0,0120
C₆	6,85 [17,2]	3,7 [13,2]	0,0036
C₈	4,1 [21,7]	1,7 [7,9]	0,0006

Con CRA: monitorizaciones plasmáticas de amikacina donde se presentó *clearance* renal aumentado. Sin CRA: monitorizaciones plasmáticas de amikacina donde no se presentó *clearance* renal aumentado.