

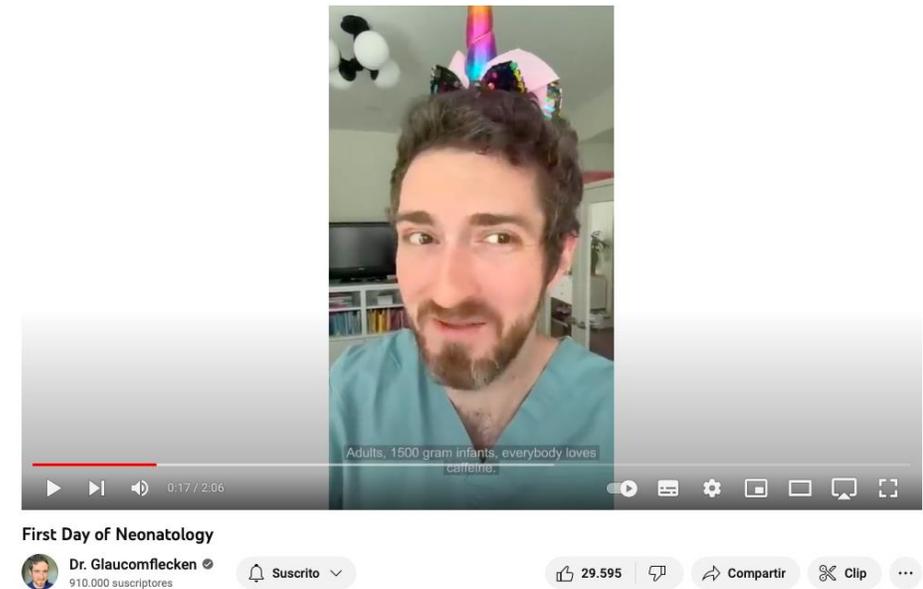


Poblaciones especiales. Paciente Neonatal.

Profesor Adjunto Dr Juan Pablo Gesuele

Montevideo 6 de mayo 2023

- Los niños no son adultos pequeños.....
- Los lactantes no son niños pequeños.....
- Los recién nacidos de término no son lactantes....
- Los preterminos no son recién nacidos de término.



<https://www.youtube.com/watch?v=tncs4bB7Lbo>

Desafíos manejo de drogas en esta población.

- Servicio de Recién Nacidos atendemos neonatos cuyos pesos van desde 330 gramos a 5-6 Kg. (15-18 veces)
- Los prematuros son fisiológica y farmacológicamente diferentes de los recién nacidos a término.
- Escasa evidencia de eficacia y seguridad.
- Uso off label y sin licencia
- Variabilidad inter individual.
- Limitación en la capacidad y el momento del muestreo.

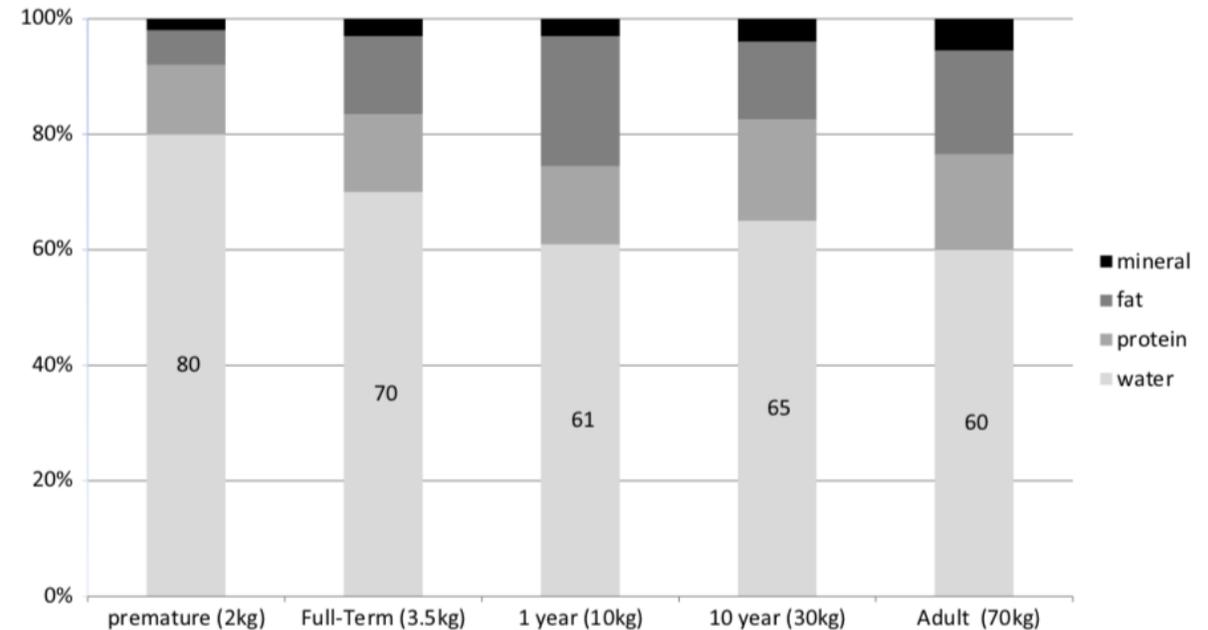
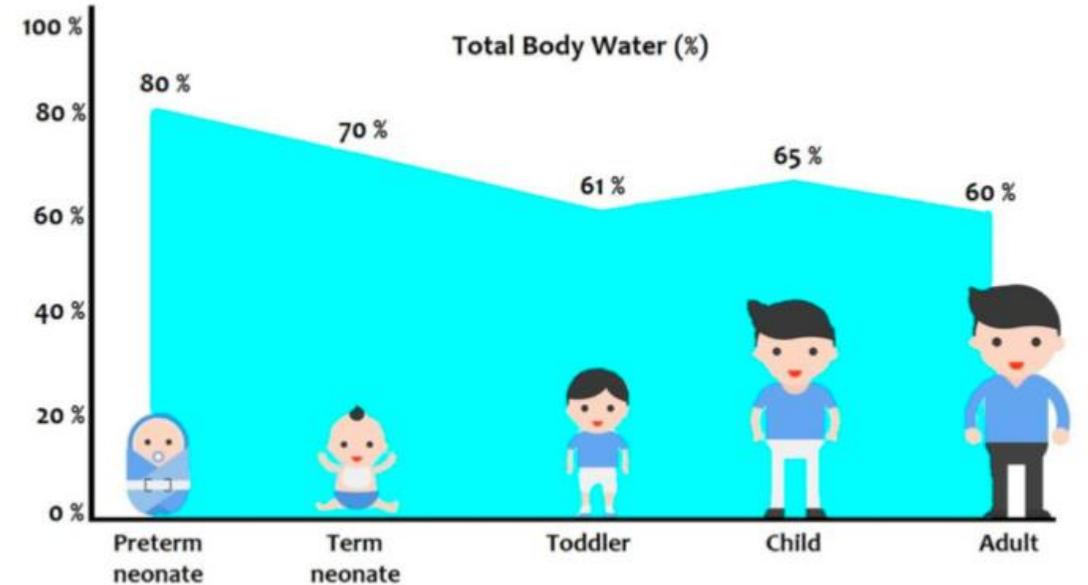
Uso de drogas sin licencia y off label. Situación no reconocida ni cuantificada en Uruguay

Variable		n	%	95%CI	
Off label drug prescription		8591	49.3	48.6	50.1
Unlicensed drug prescription (n, %)		4278	24.6	23.9	25.2
Exposed neonates					
	Off label drug	212	96.4	93.0	98.4
	Unlicensed drug	147	66.8	60.1	73.0
Extremely preterm neonates					
	Off label drug	43	100.0	91.8	100.0
	Unlicensed drug	33	76.7	61.4	88.2
Extremely low birth weight neonates					
	Off label drug	37	100.0	90.5	100.0
	Unlicensed drug	28	75.7	58.8	88.8

Costa HTMdL, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG (2018)
Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal
intensive care. PLoS ONE

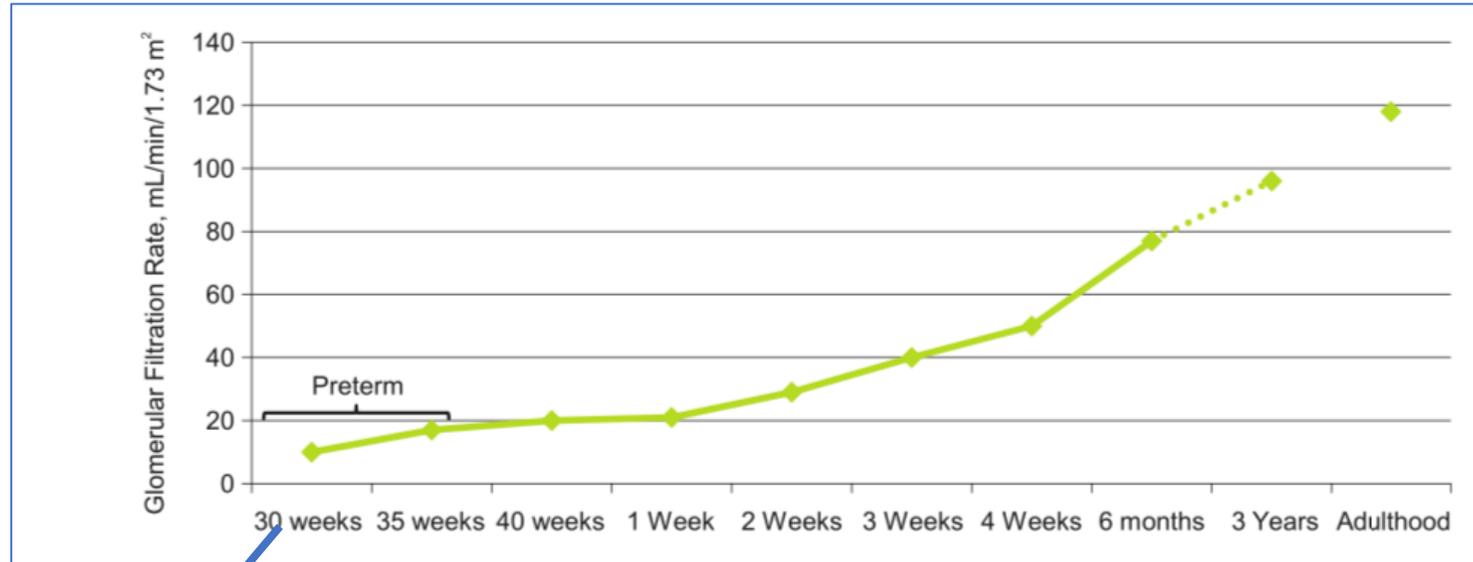
Particularidades del RN: Volumen de distribución

- Aumenta a medida que disminuye la edad gestación.
- Se modifica con el correr de las horas.
- Valores de albumina y alfa 1 glicoproteína
- Se afecta en neonatos "graves".



Particularidades del RN: Filtrado glomerular

- Varía en función de la edad gestacional.
- Aumenta con el correr de las horas.



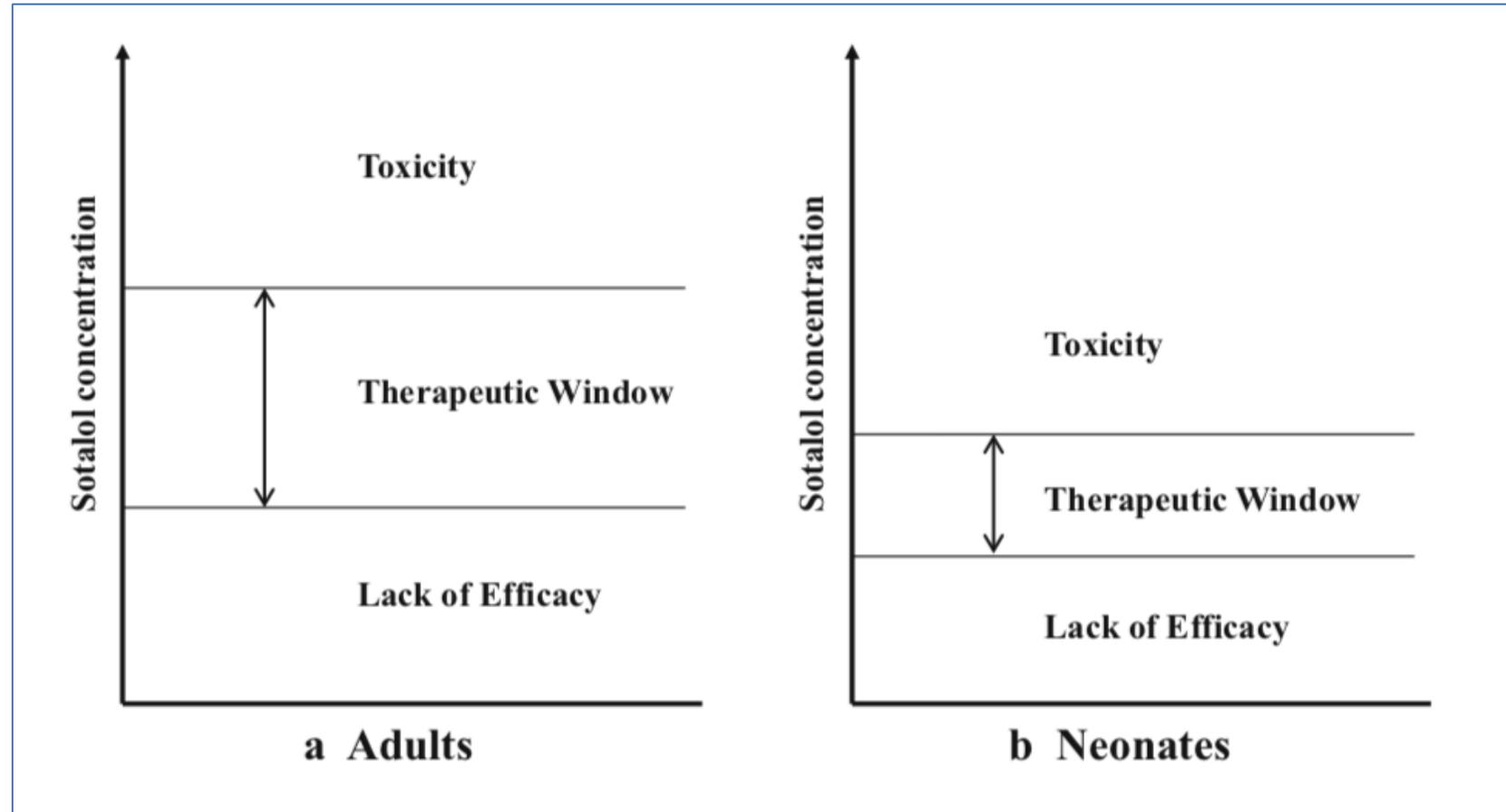
Gestational Age at Birth	Glomerular Filtration Rate, mL/min/1.73 m ²								
	Day 7			Day 14			Day 21		
	10 th	Median	90 th	10 th	Median	90 th	10 th	Median	90 th
27 weeks	8.7	13.4	18.1	11.5	16.2	20.9	13.3	18	22.7
28 weeks	11.5	16.2	20.9	14.4	19.1	23.8	16.1	20.8	25.5
29 weeks	14.4	19.1	23.8	17.2	21.9	26.6	19	23.7	28.4
30 weeks	17.2	21.9	26.6	20.1	24.8	29.4	21.8	26.5	31.2
31 weeks	20.1	24.8	29.5	22.9	27.6	32.3	24.7	29.4	34.1

Aspecto fisiológicos del pretermino que afectan los procesos PK

Proceso PK	Marcador fisiológico	Implicanciaófarmacologica
Absorción	Poca acidez estomacal	Reduce disponibilidad
Absorción	Poca secreción acido biliares	Reduce disponibilidad drogas liposolubles
Absorción	Motilidad intestinal dsiminuida, mucosa inmadura	Dificultad absorción dorgas a nivel intestinal.
Distribución	Aumento agua corporal	Mayor distribución drogas hidrosolubles
Distribución	Bajos depositos de grasa	Afecta distribución drogas liposolubles
Distribución	Albuminemia algo disminuida Alfa 1 glicoproteina cercana 50%	Peoria transporte de drogas, aumento en las porciones no conjugadas. Aumenta el Vd y clearance.
Metabolismo	Enzimas hepáticas inmaduras	Reducción metabolismo/ineficiaciá pro drogas.
Excreción	Nefrogenesis incompleta/Afectación perfusión renal	Disminución clearence drogas excreción renal.

Tomado de Simioli Antibiotic 2022

Ventana terapéutica en neonatos



Elección de dosis en intervalo de la vancomicina

Tratar
pretermino
nacio de 29
semanas pesa
1500 g, tiene
20 dias.

Vancomycin

NeoFax® Drug Monograph Summary - MICROMEDEX

DOSING/ADMINISTRATION

Dose

Initial Dose 10 to 15 mg/kg/dose IV every 6 to 18 hours

When selecting the dose, consider the suspected/infecting organism, institution-specific MIC, site of infection, and desired trough. Follow-up trough concentrations are necessary due to the pharmacokinetic variability and unpredictability in neonates.

Initial Dose Intervals		
PMA†	Postnatal Age†	Interval
29 weeks or less	0 to 14 days older than 14 days	18 hours 12 hours
30 to 36 weeks	0 to 14 days older than 14 days	12 hours 8 hours
37 to 44 weeks	0 to 7 days older than 7 days	12 hours 8 hours
45 weeks or more	ALL	6 hours

† Postmenstrual age (PMA) is gestational age plus postnatal age.

PMA is the primary determinant of dosing interval with postnatal age as the secondary qualifier.

Renal function and drug elimination are strongly correlated with postmenstrual age.

Vancomicina
22,5 mg i/v
cada 8 horas

Situaciones especiales en neonatología.

Utilización de Hipotermia terapéutica en pacientes con Encefalopatía hipoxico-isquémica.

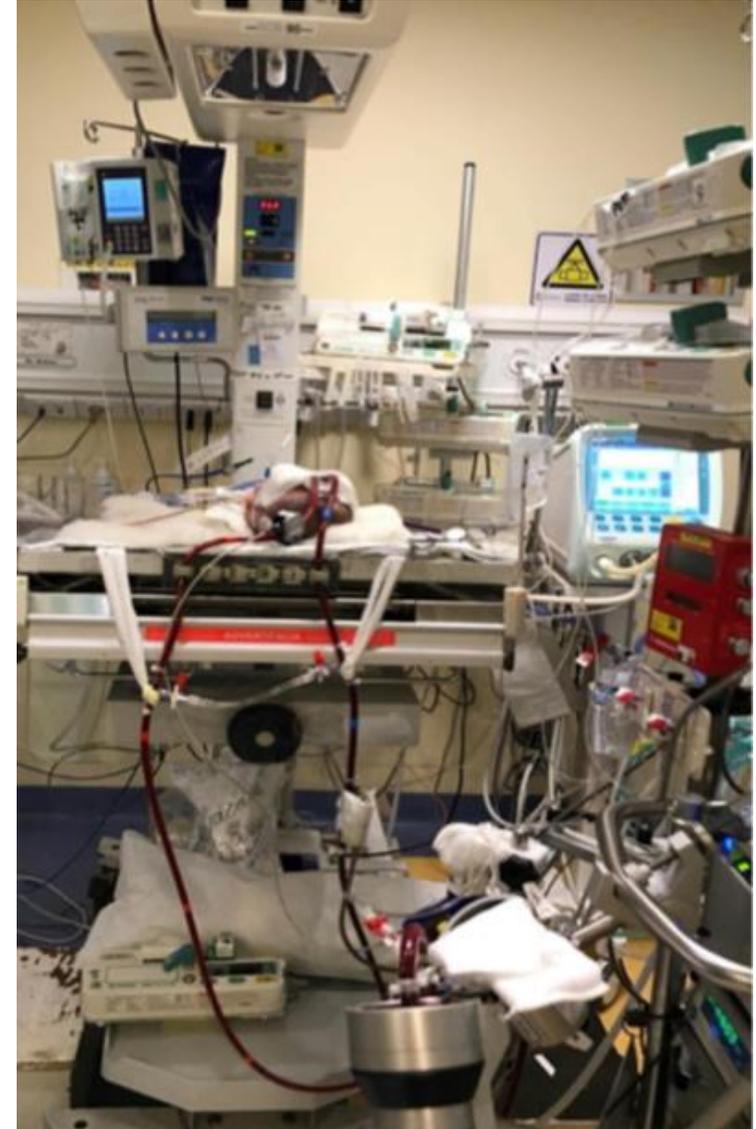
Afecta PK/PD drogas utilizadas frecuentemente (morfina, fentanil, anticonvulsivantes y aminoglicosidos).

Amortiguación del clearance hepático de drogas vinculado a la hipotermia. Aumento en el recalentamiento.

Balance entre toxicidad y eficacia.

Situaciones especiales en neonatología. Soporte vital extracorporeo.

- Aumento del Vd.
- Efecto sobre el clearance variable.
- Monitorización es fuertemente recomendada.
- Vancomicina, meropenem, fluconazol, gentamicina, midazolam, fenobarbital, aminofilina, clonidina, morfina, cefotaxime y cefepime son algunos de los fármacos estudiados al momento.



Así comenzamos, analizando el comportamiento de la gentamicina i/v

Antimicrobianos

Artículo Original



Parámetros farmacocinéticos de gentamicina en recién nacidos de término. ¿Es necesario monitorizar en forma sistemática sus concentraciones plasmáticas?

Héctor Telechea, Juan Gesuele, Pedro Grosso, Florencia Galarraga, Florencia Guzzo, Noelia Speranza, Fernando Antúnez, Luciana Nanni y Gustavo Giachetto

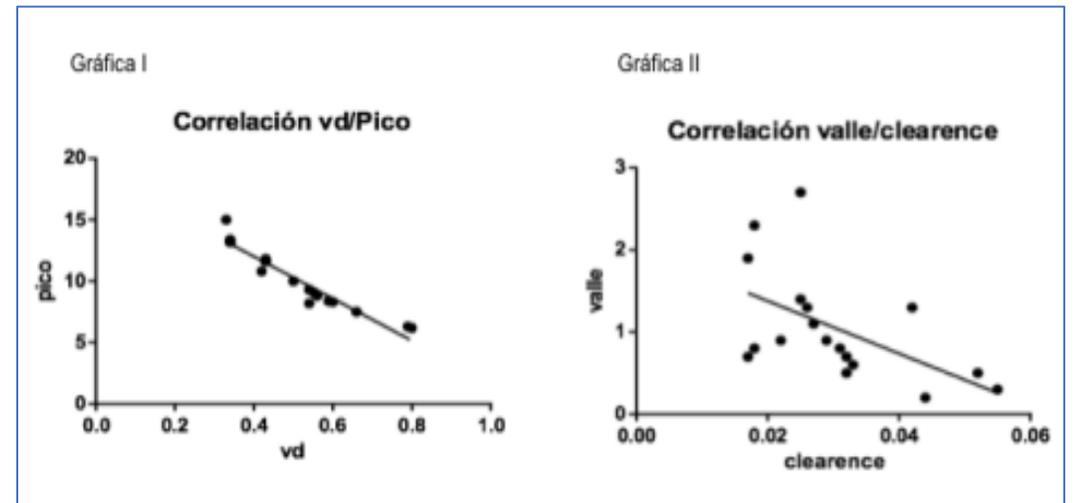
Comportamiento farmacocinético/farmacodinámico de Gentamicina en Recién Nacidos Pre términos menores a 1500gr internados en la unidad de cuidados intensivos del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

18 pretérminos entre 25 y 32 semanas de edad gestacional (EG), con un rango de peso 750 y 1465 gramos

El pico de gentamicina promedio fue 9,1 (5,6 a 15) y el valle promedio fue de 0,9 (0,3 a 2,7).

La correlación VD/Cmax presentó un índice r de - 0,9583 con un IC de 0,985-0,89 siendo la p 0,0001.

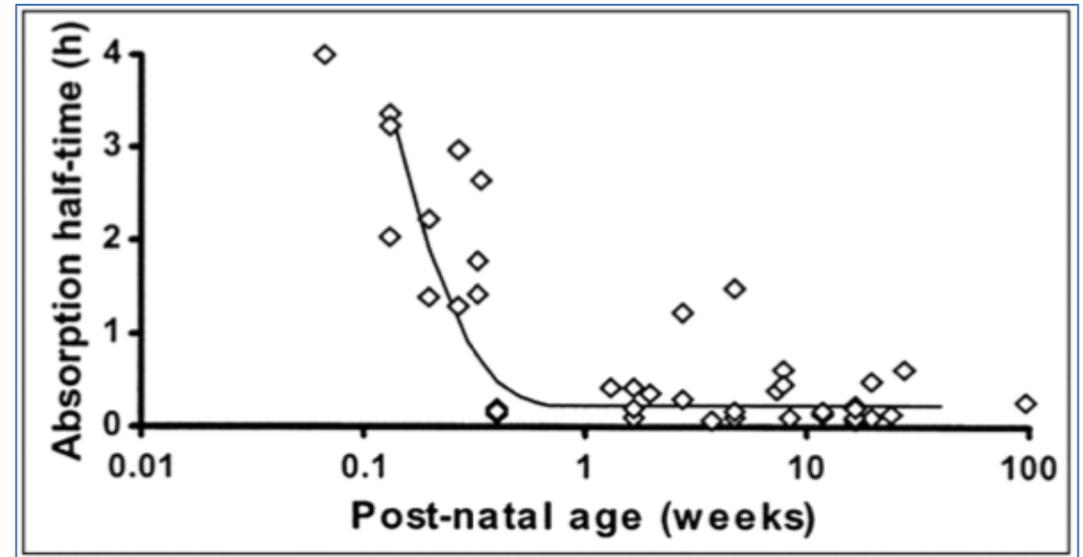
La correlación Valle/Cl fue de r 0,54 IC 0,8-0,1 p 0,02



Gesuele, De los santos, Eyheralde, Telechea
Sin publicar

Drogas enterales en neonatología

- Pocos estudios en neonatos.
- Absorción depende de múltiples factores: composición de la droga, edad gestacional y pos menstrual, alimentación con leche materna etc.
- Agrega un nuevo desafío.



Aplicación a problemas clínicos frecuentes

Problema:

- El ductus arterioso es una complicación en preterminos. Aumenta morbilidad y mortalidad.
- Tratamiento farmacológico disponibles: Indometacina, paracetamol, ibuprofeno i/v o v/o.
- Uso de ibuprofeno comercializado en Uruguay off label.
- Comportamiento Pk desconocido de formas comerciales.

Inicio del enrolamiento del estudio



Proyecto

Financiación ANII

Caracterización de la relación dosis-exposición-respuesta en el tratamiento con ibuprofeno para el cierre ductal en pretérminos mediante modelos farmacométricos



Objetivos a futuro:

- Superar las limitaciones del muestreo de esta población (PK/PD) con un enfoque farmacométrico.
- Desarrollar los modelos de precisión para proporcionar el tratamiento correcto, en el momento correcto y al correcto.
- Trasladar esta experiencia a los problemas clínicos diarios en la unidad.
- Formación de recursos humanos en el área.