

Farmacocinética de los antimicrobianos en la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

Francisco Otero Mendoza,* José Iván Castillo Bejarano,*
José Luis Salinas Selaya,** Patricia Saltigeral Simental*

* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

** Hospital Star Médica, Infantil Privado.

Ciudad de México, México.

INTRODUCCIÓN

La terapia extracorpórea es el término general que se utiliza en referencia al apoyo mecánico temporal tras falla cardíaca o pulmonar. Cuando se usa en la Unidad de Cuidados Intensivos o en el Departamento de Urgencias para aumentar la oxigenación, ventilación o función cardíaca, se refiere como oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), la cual ha sido por más de 30 años la última esperanza para pacientes con falla cardíaca o respiratoria. De 2006 a la fecha ha aumentado su uso 400%.¹

Fue desarrollada en 1954 por el cirujano John Gibbon en búsqueda del tratamiento del embolismo pulmonar masivo; sin embargo, no fue hasta 1976 cuando Barlett et al. consiguieron el primer tratamiento exitoso en un adulto con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.²

Los cambios en la farmacocinética de los medicamentos que se emplean en pacientes con ECMO han sido poco estudiados, por lo que el objetivo de la presente revisión es analizar los cambios más importantes de los antibióticos empleados con mayor frecuencia en la terapia con membrana extracorpórea.

BASES DE LA OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

El ECMO es un bypass cardiopulmonar para el soporte de los pacientes con falla cardíaca o respiratoria.

El sistema de drenaje lleva la sangre de la circulación venosa a través de una membrana pulmonar artificial y después de regreso, ya sea a la circulación arterial o venosa. Los componentes básicos del circuito son: 1) circuito de tubos, 2) oxigenador de membrana de silicona, 3) bomba de impulso sanguíneo y 4) sistema de calentamiento (*Figura 1*).³

El sistema tiene dos tipos de circuitos: venovenoso (VV) y venoarterial (VA); el primero proporciona soporte pulmonar, mientras que el segundo tanto pulmonar como cardíaco (*Figura 2*).³

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS EN ECMO

Extracción directa del circuito

La extracción directa es un factor reconocido en la literatura, su participación depende tanto de los materiales del circuito como de las propiedades del fármaco. La interacción se evaluó en experimentos *ex vivo* que demostraron que cualquier cambio en la concentración del fármaco se debe a la extracción del circuito. Este mecanismo afecta principalmente a los fármacos lipofílicos o con alta unión a proteínas demostrado por Kiran Shekar y cols. al observar una disminución importante de la concentración de ceftriaxona y caspofungina durante 24 horas de circulación.⁴⁻⁶

La absorción de los fármacos por el circuito se debe a tres factores principales: 1) la interacción entre la droga y el material de superficie; 2) la cantidad máxima de unión por unidad de superficie; 3) la afinidad de la droga a la superficie. El proceso

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

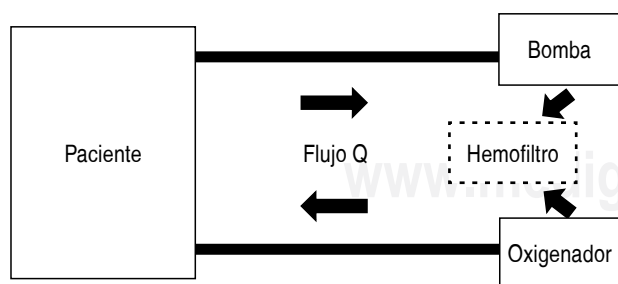
es mediado por interacciones electroestática, lipofílicas e hidrofílicas marcando un parámetro de interacción, dependiendo de las características de cada antibiótico; por ejemplo, la disminución de las concentraciones de meropenem se presenta entre las cuatro a seis horas de administración; por lo tanto, es necesario incrementar la dosis o aumentar la frecuencia del medicamento para maximizar la concentración mínima inhibitoria. El uso de carbapenémicos más estables como doripenem debe ser explorado a futuro.^{5,7}

El material y el tiempo de duración del circuito forman parte importante del fenómeno descrito por Wildshut y cols., en el que reportaron una disminución de la absorción con circuitos de fibra hueca, en comparación con circuitos de silicona.⁸ En relación al tiempo, se demostró *in vitro* un aumento en la pérdida de fármacos con circuitos más antiguos con disminución en la concentración de más del 50% para la morfina y más del 40% para loracepam.⁹

La participación de los circuitos en la farmacocinética de los antibióticos sigue siendo un vasto terreno de conocimiento por explorar, con nuevos modelos experimentales para entender las alteraciones de cada fármaco.¹⁰ Será sin duda un reto para la medicina determinar su participación en el metabolismo de cada fármaco.

Volumen de distribución

El volumen de distribución (Vd) es el volumen de agua corporal en el cual el fármaco se disuelve, herramienta mediante la cual podemos analizar la concentración del fármaco en el plasma. Es uno de los principales factores que afectan la farmacocinética de los antibióticos a través de tres mecanismos: 1) aumento de la



Tomada de: Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38 (9): 1976-1994.

Figura 1: Diagrama básico de la oxigenación por membrana extracorpórea.

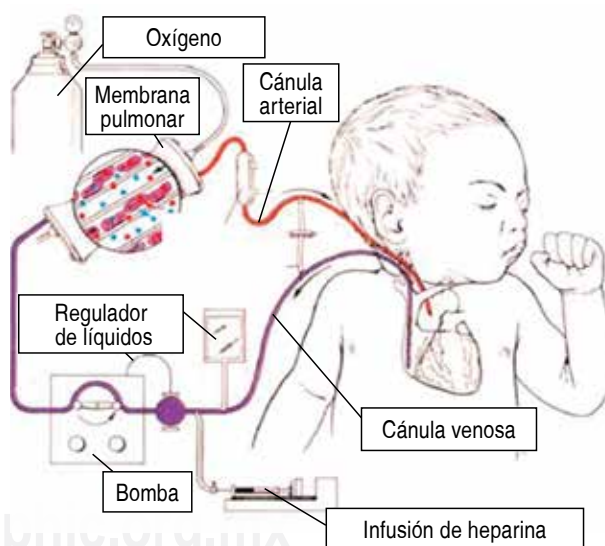
extracción directa del antibiótico, 2) hemodilución, 3) cambios fisiológicos en enfermedad grave.³

El proceso de hemodilución es el que confiere mayor impacto, ya que para ambos tipos de ECMO se necesita un volumen exógeno de 300 a 1,200 mL, dependiendo del tamaño de la membrana, sea pediátrica o adulta. Además, el estado inflamatorio tras el trauma quirúrgico se debe tomar en cuenta como un factor que impacta el volumen de distribución de los medicamentos.^{11,12}

Depuración del medicamento

Se ha documentado falla renal en 30% de los pacientes bajo terapia con ECMO, con mecanismos poco claros, se propone a la hipoxia y la disminución de la perfusión como los principales responsables del daño.³

La disminución de la depuración de los antibióticos tiene mayor impacto en la familia de los betalactámicos y aminoglucósidos, reportado tanto en estudios en recién nacidos como en niños fuera del periodo neonatal, esto debido a la acción bactericida tiempo-dependiente, por lo que se debe realizar un ajuste de la dosis si se documenta falla renal; por ejemplo, para el caso de meropenem,



Tomada de: Maslach-Hubbard A, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med*. 2013; 2 (4): 29-39.

Figura 2: ECMO venoarterial clásico en un paciente con cánula insertada en la vena yugular derecha, la sangre drena por gravedad con un flujo no pulsátil hacia la membrana pulmonar. La sangre oxigenada regresa a la aorta mediante un catéter insertado en la arteria carótida interna derecha.

que tiene una vida media de una hora en pacientes sanos, se puede extender hasta 13.7 horas en pacientes con insuficiencia renal crónica.^{3,4,13-15} Las recomendaciones de dosis y el resumen de las alteraciones farmacocinéticas se presentan en los cuadros I y II.

INFECCIONES EN ECMO

Los pacientes en ECMO son especialmente susceptibles de padecer infecciones nosocomiales debido a las múltiples técnicas y procedimientos invasivos, además del estado clínico grave. Los principales factores de riesgo asociados son la

duración de la asistencia en ECMO (promedio de cuatro a seis días), estado clínico grave previo al inicio de la terapia, procedimientos invasivos durante la asistencia en ECMO, tórax abierto y complicaciones durante la ECMO¹⁶⁻¹⁸. El registro de la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) describe una incidencia general de 15.4 infecciones por cada 1,000 días de ECMO; en adultos de 30.6/1,000 días; en niños 20.8/1,000 días; y en neonatos 10.1/1,000 días.¹⁹ De acuerdo con una revisión sistemática de S. Biffi et al., la prevalencia va de 4 a 21%, dependiendo de la serie y de la edad, con una frecuencia de infecciones mayor en los adultos.²⁰

Cuadro I: Alteraciones farmacocinéticas y dosis recomendadas de antimicrobianos en pacientes menores de dos años.

| Fármaco | Volumen de distribución ^a | Depuración ^b | Dosis en pacientes graves ^c | Dosis recomendada en ECMO |
|---------------------|--------------------------------------|-------------------------|---|---|
| Antibióticos | | | | |
| Cefotaxima | Aumentado | Sin cambios | General: < 7 días: 50 mg/kg cada 12 horas 7-28 días: 50 mg/kg cada ocho horas > 28 días: 150 mg/kg/día dividido cada seis a ocho horas | Sin recomendación ^d |
| Meropenem | No reportado | Aumentado | General: 20 mg/kg cada ocho horas Meningitis: 40 mg/kg cada ocho horas | Dosis de carga de 40 mg/kg, después 33.3 mg/kg en infusión para tres horas cada cuatro horas ^e |
| Vancomicina | Aumentado | Disminuido | < 7 días: 30 mg/kg/día dividido cada 8-12 horas 7-28 días: 40 a 45 mg/kg/día dividido cada seis a ocho horas > 28 días: 45 a 60 mg/kg/día dividido cada seis a ocho horas | 20 mg/kg dosis y revisar niveles cada dos, ocho y 12 horas |
| Antifúngicos | | | | |
| Caspofungina | Aumentado | Aumentado | < 3 meses: 25 mg/m ² /día > 3 meses: 70 mg/m ² /día, después 50 mg/m ² /día Inductores enzimáticos: 70 mg/m ² /día | > 78 mg/m ² /día |
| Fluconazol | Aumentado | Sin cambios | Profilaxis: < 28 días: 3 mg/kg/día o 6 mg/kg cada 48 horas | Profilaxis: 12 mg/kg como dosis de carga y después 6 mg/kg cada 24 horas |

a. • El volumen de distribución es la relación entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática. Un volumen aumentado disminuye las concentraciones plasmáticas.

b. • La depuración es la eliminación del fármaco y sus metabolitos desde el plasma. Una depuración aumentada disminuye las concentraciones plasmáticas.

c. • Dosis recomendada en pacientes críticos no sometidos a ECMO.

d. • Sin evidencia suficiente para realizar una recomendación.

e. • La dosis se administra en infusión.

— Todas las dosis son IV.

— Todas las dosis estándares recomendadas se obtuvieron de Lexicomp Online, Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs, Hudson Ohio: Lexicomp, Inc: April 2016.

Modificada de: Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38 (9): 1976-1994.

Los patógenos identificados varían según las series (*Cuadro III*). En un estudio realizado por Cashen y cols., el 12.5% de los agentes fueron bacterianos, seguido de 4.4% fúngicos y 2.3% virales.²¹ En otro reporte de Jin Na y cols.,²² la prevalencia de infecciones durante la ECMO fue de 17%. En una serie realizada en Madrid durante el periodo 2011-2014 se registraron 20 casos de infección durante la ECMO, de los cuales el 40% corresponde a bacterias Gram-positivas, seguido del 35% Gram-negativas y 25% microorganismos fúngicos.¹⁶

De acuerdo con los sitios de infección, la sepsis es la más frecuente, con una prevalencia de 49-53%, seguida de infección respiratoria (35-62%), urinaria (7-10%) e intraabdominal (3.9-10%).^{21,23,24}

El impacto de una infección durante la ECMO se refleja en un aumento en la mortalidad, estancia más prolongada en la terapia intensiva y ventilación mecánica.^{19,25} En un estudio realizado por Bizzarro et al.,¹⁹ según el tipo de infección durante la ECMO, se reportó una estancia más prolongada en la terapia intensiva en el grupo con infección del torrente sanguíneo.

Cuadro II: Alteraciones farmacocinéticas y dosis recomendadas de antimicrobianos en pacientes de dos a 18 años.

| Fármaco | Volumen de distribución | Depuración | Dosis en pacientes graves | Dosis recomendada en ECMO |
|--|-------------------------|-------------|--|--|
| Antibióticos | | | | |
| Vancomicina | Aumentado | Disminuido | 60 mg/kg/día dividido cada seis a ocho horas | 20 mg/kg dosis y revisar niveles cada dos, ocho y 12 horas |
| Antifúngicos | | | | |
| Anfotericina B (convencional) | Sin cambios | Sin cambios | 1 mg/kg/cada 24 horas | Sin recomendación |
| Voriconazol | No reportado | Disminuido | 10 a 12 mg/kg cada 12 horas por dos dosis, después 8 a 9 mg/kg cada 12 horas | 14 mg/kg cada 12 horas |
| <p>a. • El volumen de distribución es la relación entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática. Un volumen aumentado disminuye las concentraciones plasmáticas.</p> <p>b. • La depuración es la eliminación del fármaco y sus metabolitos desde el plasma. Una depuración aumentada disminuye las concentraciones plasmáticas.</p> <p>c. • Dosis recomendada en pacientes críticos no sometidos a ECMO.</p> <p>d. • Sin evidencia suficiente para realizar una recomendación.</p> <p>e. • La dosis se administra en infusión.</p> <p>— Todas las dosis son IV.</p> <p>— Todas las dosis estándares recomendadas se obtuvieron de Lexicomp Online, Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs, Hudson Ohio: Lexicomp, Inc.: April 2016.</p> <p>Modificada de: Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. Clinical Therapeutics. 2016; 38 (9): 1976-1994.</p> | | | | |

Cuadro III: Características demográficas de las infecciones fúngicas en ECMO, separadas por tiempo y especie.

| | <i>Candida sp.</i> | Otras especies | p |
|--|--------------------|----------------|--------|
| Neonatos | | | |
| Prevalencia de infección pre-ECMO | 91.2% (31) | 8.8% (3) | |
| Mortalidad con infección pre-ECMO | 61% (19/31) | 33% (1/3) | 0.3475 |
| Prevalencia de infección durante el ECMO | 84% (99) | 16% (19) | |
| Mortalidad con infección durante el ECMO | 70% (69/99) | 89% (17/19) | 0.0757 |
| Pediatricos | | | |
| Prevalencia de infección pre-ECMO | 92% (52) | 8% (6) | |
| Mortalidad con infección pre-ECMO | 69% (36/52) | 50% (3/6) | 0.3419 |
| Prevalencia de infección durante el ECMO | 84% (145) | 16% (28) | |
| Mortalidad con infección durante el ECMO | 58% (84/145) | 57% (16/28) | 0.9384 |

Tomada de: Pluim T, Halasa N, Phillips SE, Fleming G. The morbidity and mortality of patients with fungal infections before and during extracorporeal membrane oxygenation support. Pediatr Crit Care Med. 2012; 13 (5): e288-e293.

ANTIBIÓTICOS

La prevalencia de infecciones en los pacientes sometidos a ECMO es de 37%; por lo tanto, los antibióticos representan un pilar importante para el éxito de la terapia; además, existe un riesgo de 6 a 23% de infección asociada a los cuidados de la salud, la cual disminuye la sobrevida un 63%. El único factor reportado por Steiner y cols. como predictor de una infección asociada a los cuidados de la salud fue la duración de la terapia mayor de 10 días.^{13,26}

Vancomicina

De la familia de glucopéptidos, la vancomicina es uno de los antibióticos que más se utilizan dentro del campo del ECMO. Hoie y cols. en 1990 reportaron concentraciones de 9.3 ± 6.5 mg/L en pacientes con dosis de 15 mg/kg cada 12 horas y una vida media de 16.9 ± 9.5 horas,¹³ implementando un régimen de 20 mg/kg cada 24 horas para pacientes bajo terapia con ECMO. Años más tarde, en 1996, Amker et al. reprodujeron el estudio en 12 pacientes con un modelo de dos compartimentos reafirmando la recomendación de intervalos de 24 horas para la administración de vancomicina; sin embargo, es importante destacar que los pacientes de ambos estudios no presentaban lesión renal aguda.²⁷

En 1998, Buck et al. realizaron un estudio que incluyó ocho pacientes con una edad gestacional media de 38.8 semanas y una media postnatal de 12.7 días bajo terapia con ECMO vs. 13 pacientes como grupo control, con un régimen de 10 mg/kg/dosis cada ocho horas; demostró una vida media más corta en el grupo control 8.29 ± 2.23 horas vs. 6.53 ± 2.05 horas ($p = 0.02$), secundaria al mayor volumen de distribución en los pacientes sometidos a ECMO. Este hallazgo reafirmó lo publicado previamente por Hoie et al. y fortalece la recomendación de intervalos mayores de seis a ocho horas.²⁸ Capparelli et al. realizaron un estudio de 13 pacientes que reproduce el incremento en el volumen de distribución y disminución en la depuración de la vancomicina, en comparación con el grupo control, como se describe en las investigaciones previas, proponiendo un modelo de dosificación dependiendo de la edad gestacional y la concentración de creatinina.^{29,30}

La bibliografía en pacientes pediátricos se limita a un estudio realizado por Mulla y cols. en 2005, que reportó hallazgos similares a la etapa neonatal con relación al incremento del volumen de distribución y

disminución de la depuración, la cual se relaciona directamente con la función renal.³¹

Los estudios documentados en la literatura pediátrica contrastan con la población adulta, donde no se reportan cambios en el volumen de distribución y depuración, además de concentraciones iniciales similares en pacientes bajo ECMO vs. grupos control (51 versus 45 mg/L, $p = 0.53$).³²

De acuerdo con lo descrito en la literatura, se sugiere una dosis inicial de 20 mg/kg con monitorización del fármaco cada dos, ocho y 12 horas postinfusión con ajustes en relación con la edad y la función renal.

Cefalosporinas

De amplio uso en la población pediátrica, se han utilizado en pacientes bajo terapia con ECMO. En un estudio de casos y controles en relación con la cefotaxima se reportó una depuración similar (0.36 L/h versus 0.2-0.55 L/h) con volumen de distribución mayor en el grupo control (1.82 L versus 0.68-1.14 L), probablemente secundario a la hemodilución por transfusiones o la unión a proteínas en las fases tempranas de la terapia.

La variabilidad de las cefalosporinas se puede ver afectada por la edad del paciente, particularmente durante la primera semana de vida y por la participación en la absorción del circuito, donde Wildschut y cols. reportan una recuperación *in vitro* del 84.3% de cefazolina de la dosis administrada tras 180 minutos de circulación.^{8,13,33,34} A pesar del volumen de distribución, se utilizaron dosis estándar de 50 mg/kg cada 12 horas para pacientes menores de siete días de vida, 50 mg/kg cada ocho horas para pacientes entre siete y 28 días de vida, y por último 37.5 mg/kg cada seis horas para pacientes mayores de 28 días, manteniendo una concentración terapéutica en 36 de 37 pacientes con una concentración mínima inhibitoria de 8 mg/L durante todo el intervalo de las dosis, por lo que la recomendación de las dosis reportada por Ahsman et al. continúan vigentes.^{3,13,34}

Carbapenémicos

Las publicaciones en relación con carbapenémicos son escasas. Cies y cols. reportaron en 2014 un paciente femenino de ocho meses de edad intervenido quirúrgicamente con reconstrucción de la arteria pulmonar y técnica de Glenn, que presentó una infección luego de 12 días de terapia, se aisló

en hemocultivo y lavado bronquioalveolar *Pseudomonas aeruginosa* con concentración mínima inhibitoria (CMI) para meropenem de 0.5 µg/mL en el lavado bronquioalveolar y 0.25 µg/mL en sangre, se implementó una dosis de 40 mg/kg/dosis en infusión durante 30 minutos como dosis de carga seguido de 200 mg/kg/día en infusión continua, alcanzando concentraciones en suero de 39 a 46 µg/mL, además de CMI por encima del objetivo durante al menos 40% de los intervalos, obteniendo éxito terapéutico.³⁵ La depuración del meropenem (4.5 mL/min/kg) en el reporte de Cies et al. es dos veces mayor que lo documentado en la literatura para pacientes de la misma edad.³

Las CMI reportadas por la *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing* para *Pseudomonas aeruginosa* son de 2 µg/mL, por debajo de lo descrito en el caso mencionado previamente, por lo que se necesitan estudios más amplios para emitir una recomendación; además, el meropenem muestra inestabilidad después de cuatro horas de administración a temperatura ambiente, lo que sugiere un mejor aprovechamiento del fármaco con dosis de 33.3 mg/kg en infusión para tres horas cada cuatro horas en lugar de la infusión continua.³

Otro factor a tomar en cuenta es la terapia de reemplazo renal y su efecto combinado con la terapia de ECMO. Shekar et al. reportaron alteraciones en el volumen de distribución (0.45 ± 0.17 versus 0.41 ± 0.13 L/kg, $p = 0.21$) y la depuración del medicamento (7.9 ± 5.9 versus 11.7 ± 6.5 L/h $p = 0.18$), este último factor se encuentra directamente relacionado con los niveles de creatinina. Durante el estudio se mantuvieron concentraciones > 2 mg/L con dosis estándar de 1 g cada ocho horas.³⁶

Welsch y cols. reportan dos pacientes bajo terapia con ECMO secundaria a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, en quienes se aislaron *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* en cada paciente, con dosis de 1 g cada seis horas se alcanzó el 100% de las concentraciones mínimas inhibitorias para ambos microorganismos (*Enterobacter cloacae* 0.125 mg/L y *Klebsiella pneumoniae* 0.25 mg/L); sin embargo, para patógenos más resistentes como *Pseudomonas aeruginosa* (CMI > 2 mg/L), se recomienda administrar dosis más altas.^{3,37}

Piperacilina/tazobactam

Actualmente no existen estudios en población pediátrica. En población adulta, Donadello et al.³⁸ realizaron un estudio sobre el uso de betalactá-

micos en ECMO comparando meropenem versus piperacilina/tazobactam con una población de 67 pacientes, en el 16.7% de pacientes se reportaron patógenos de alta resistencia antimicrobiana como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. La concentración de meropenem mejor en comparación con piperacilina/tazobactam (17/34 vs. 8/54; $p = 0.004$); sin embargo, ambos presentaron concentraciones insuficientes en el 30% de los casos para el tratamiento de *P. aeruginosa*, además de un comportamiento farmacocinético similar. Con base en los resultados del estudio, el meropenem se muestra como un mejor antibiótico en el tratamiento de pacientes con ECMO.³⁸

Linezolid

En relación con el linezolid, es importante mencionar que la concentración promedio de antibiótico tras 24 horas de administrado en un circuito *ex vivo* puede recuperarse en un 91% debido a su baja unión a proteínas (alrededor de 30%).³⁹

El primer reporte del uso de linezolid en ECMO fue en 2013 por De Rosa y cols., el régimen prescrito fue de 600 mg cada 12 horas en tres adultos; a pesar de la heterogeneidad del estudio, las concentraciones del fármaco fueron adecuadas en todos los pacientes para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (radio AUC/MIC > 80) con CMI < 1 mg/L; sin embargo, para microorganismos con CMI de 4 mg/L las concentraciones necesarias sólo se alcanzaron en un paciente, por lo que, dados los resultados del estudio, se sugiere incrementar la dosis para patógenos con CMI > 1 mg/dL.^{40,41}

ANTIFÚNGICOS

Si bien se han estudiado en menor proporción con respecto a los antibióticos, es importante tomarlos en cuenta como terapia de suma importancia para lograr un tratamiento con ECMO exitoso. Las infecciones como complicación de la terapia con ECMO se encuentran en segundo lugar con una prevalencia que alcanza 14.4%, de los patógenos aislados en estos episodios. *Candida sp.* se encuentra en segundo lugar como microorganismo más frecuente, sólo detrás de los bacilos Gram negativos. Además, son infecciones difíciles de erradicar debido a la habilidad de adherirse a los dispositivos intravasculares, por lo que son indicación de retiro inmediato; sin embargo, en los

pacientes bajo terapia con ECMO es generalmente imposible debido a la comunicación del circuito.^{3,42,43}

La prevalencia de las infecciones fúngicas varía de acuerdo con la edad y el momento del desarrollo de la misma (*Cuadro III*). Además, confiere hasta 4.77 veces mayor riesgo de mortalidad en la etapa neonatal y 1.59 veces mayor en la edad pediátrica.⁴³

Fluconazol

Triazol de primera generación que ha sido analizado por Watt y cols. en dos estudios; el primero realizado en el año 2012 incluyó 10 pacientes menores de 120 días de vida, posteriormente, en 2015 con una población de 40 pacientes, de los cuales 21 se encontraron en ECMO contra 19 pacientes del grupo control. En ambos estudios, el volumen de distribución fue mayor en los pacientes bajo terapia con ECMO hasta en un 40%; este hallazgo se traduce en un aumento de la dosis necesaria para alcanzar niveles terapéuticos adecuados. Los pacientes tratados con un régimen de 12 mg/kg no presentaron concentraciones adecuadas del fármaco con un intervalo de administración de cada 24 horas (área bajo la curva₂₄ > 400 mg.h/L), durante la primera dosis fue necesario un total de 10 días para llegar a niveles terapéuticos adecuado en el 90% de los pacientes. Las concentraciones terapéuticas fueron adecuadas en el 88% de los pacientes al segundo día de tratamiento tras dosis de carga a 35 mg/kg seguida de 12 mg/kg/dosis como sostén; sin embargo, este régimen debe ser evaluado en estudios prospectivos para garantizar la seguridad de los pacientes debido a que los niveles terapéuticos son muy cercanos a los tóxicos.^{3,44,45}

Para profilaxis, la dosis que recomienda la IDSA de 6 mg/kg/día no alcanza niveles terapéuticos en el 90% de los pacientes (área bajo la curva₂₄ de 200 mg.h/L) hasta el séptimo día de tratamiento, por lo que se incrementó la dosis a 12 mg/kg como dosis de carga seguida de 6 mg/kg/día, con lo que se obtienen niveles adecuados en el 90% de los pacientes al día cinco.⁴⁵

Caspofungina

El uso de equinocandinas, particularmente caspofungina, ha sido publicado sólo como reportes de caso.⁴⁶⁻⁴⁸ El único reporte en población pediátrica fue en una paciente de 11 meses de edad con una dosis de carga y mantenimiento de 78 mg/m² cada 24 horas, mayor que la documentada en la literatura de 50 mg/

m².⁴⁹ A pesar de la dosis alta, el área bajo la curva fue de 69 mg h/L, por debajo de lo descrito para un mejor pronóstico (140 mg h/L).⁴⁹ El nivel de depuración (0.04 L/h/kg) fue mayor que lo establecido para el fármaco.^{46,48} Los estudios publicados reportan una disminución de 44% de la dosis luego de 24 horas de circulación en ECMO y una disminución del 25% de las concentraciones terapéuticas tras fiebre y neutropenia, lo que podría explicar la falla terapéutica.^{41,49} Actualmente no existen recomendaciones para la dosis necesaria en esta población.

Voriconazol

Existe un reporte de caso en la literatura sobre el uso de voriconazol en un paciente de cinco años con una infección por *Aspergillus fumigatus* (susceptible a voriconazol, CMI de 1 mg/L), la dosis inicial que se utilizó de 6.7 mg/kg dos veces al día se consideró insuficiente, por lo que fue necesario incrementar la dosis al doble, requiriendo un régimen de 14 mg/kg en infusión para cuatro horas alcanzando concentraciones de 4.22 mg/L. En comparación con los pacientes no tratados con ECMO, se reportó una disminución en la depuración. El hallazgo de este reporte coincide con lo descrito en población adulta.^{13,46,50} La absorción del circuito debe ser un factor a tomar en cuenta para la dosificación de los pacientes, ya que puede alcanzar pérdidas de hasta un 71% de la dosis inicial.^{47,51}

Anfotericina B

El uso de anfotericina B deoxicolato se reportó para el tratamiento de un paciente de 15 años con diagnóstico de blastomycosis, con dosis de 1 mg/kg cada 24 horas, con lo que se lograron concentraciones terapéuticas; además, no se observaron alteraciones secundarias al volumen de distribución.

En población adulta, la anfotericina B liposomal se utilizó por Ruiz y cols. luego de no alcanzar niveles terapéuticos con caspofungina y voriconazol. La dosis que se utilizó fue de 3 mg/kg cada 24 horas, con la cual se reportaron concentraciones terapéuticas; sin embargo, no se analizaron las probables alteraciones farmacocinéticas. Debido a la limitación de estudios, se recomienda la dosis estándar para población adolescente.^{3,47}

CONCLUSIONES

Las alteraciones farmacocinéticas de los antimicrobianos en la terapia con ECMO representan un reto

para los especialistas en el manejo de este tipo de pacientes, ya que las infecciones pueden alcanzar prevalencias de hasta 15 por cada 1,000 días de terapia.⁵²

La información científica continúa en aumento; sin embargo, los resultados no han sido contundentes para algunos antimicrobianos, por lo que son pocas las dosis que se recomiendan con alto nivel de evidencia.⁵³

Son múltiples los factores que alteran la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos y van desde el tipo y la gravedad de la enfermedad de base hasta las propiedades intrínsecas de cada medicamento. Además, la presencia del ECMO confiere factores adicionales para el metabolismo de los medicamentos, particularmente el aumento en el volumen de distribución y la absorción del circuito.

Dentro de la literatura son pocos los estudios en población pediátrica, por lo que es necesario un mayor número de investigaciones, especialmente en los pacientes cuya edad está fuera de la etapa neonatal o adulta.

REFERENCIAS

- Mosier JM, Kelsey M, Raz Y et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Crit Care*. 2015; 19: 1-8. doi: 10.1186/s13054-015-1155-7.
- Bartlett RH. Extracorporeal life support: history and new directions. *Semin Perinatol*. 2005; 29: 2-7. doi: 10.1053/j.semper.2005.02.002.
- Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clin Ther*. 2016; 1-19. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.169.
- Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012; 27 (6): 741.e9-741.e18. doi: 10.1016/j.jcrr.2012.02.013.
- Shekar K, Roberts JA, McDonald CI et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2012; 16 (5): R194. doi: 10.1186/cc11679.
- Shekar K, Roberts JA, Barnett AG et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models. *Crit Care*. 2015; 1-11. doi: 10.1186/s13054-015-1151-y.
- Shekar K, Roberts JA, Ghassabian S et al. Altered antibiotic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: cause for concern? *J Antimicrob Chemother*. 2013; 726-727. doi: 10.1093/jac/dks435.
- Mathot RAA. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 2109-2116. doi:10.1007/s00134-010-2041-z.
- Rosen DA, Rosen R, Silvasi DL. *In vitro* variability in fentanyl absorption by different membrane oxygenators. *J Cardiothorac Anesth*. 1990; 4 (3): 332-335.
- Shekar K, Roberts JA, Smith MT, Fung YL, Fraser JF. The ECMO PK Project: an incremental research approach to advance understanding of the pharmacokinetic alterations and improve patient outcomes during extracorporeal membrane oxygenation Device Patient. *BMC Anesthesiol*. 2013; 13: 7.
- Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: S2347-2354. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.073.
- Buck ML. Extracorporeal membrane oxygenation implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42 (5): 403-417.
- Wildschut ED, Ahsman MJ, Houmes RJ, Pokorna P, De Wildt SN, Mathot RA. Pharmacotherapy in neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Curr Drug Metab*. 2012; 13: 767-777.
- Jamal J, Economou CJ, Lipman J. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18 (5): 460-471. doi: 10.1097/MCC.0b013e32835685ad.
- Thalhammer F, Hörl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39 (4): 271-279.
- Calderón CR et al. Infecciones durante la oxigenación de membrana extracorpórea. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89 (2): 86-91.
- Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, Kao KL, Chu SH, Liao CH. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect*. 2009; 73: 210-216.
- O'Neil JM, Schutze GE, Heullitt MJ, Simpson PM, Taylor BJ. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1247-1253.
- Bizarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12: 1-5.
- Biffi S et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50: 9-16.
- Cashen K et al. Acquired infection during neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2018; 33 (6): 472-482.
- Jin Na S et al. Blood stream infections in patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2018; 39 (7): 871-874.
- Castagnola E et al. Epidemiology of infectious complications during extracorporeal membrane oxygenation in children. A single center experience in 46 runs. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37 (7): 624-626.
- Santiago-Lozano MJ et al. Complicaciones infecciosas en niños tratados con oxigenación por membrana extracorpórea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017.
- Graselli G. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology and impact on patients' outcome. *Crit Care Med*. 2017; 45 (10): 1726-1733.
- Steiner BCK, Stewart DL, Bond SJ, Hornung CA, McKay VJ. Predictors of acquiring a nosocomial bloodstream infection on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*. 2001; 36 (3): 487-492. doi: 10.1053/jpsu.2001.21609.

27. Amaker RD, Dipiro JT. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40 (5): 1139-1142.
28. Buck ML, Pharm D. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving. *Pharmacotherapy*. 1998; 5 (18): 1082-1086.
29. Hoog M De, Mouton JW, Anker JN Van Den. Pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43 (7): 417-440.
30. Pacifici GM, Li IKA. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. *Clinics*. 2012; 67 (7): 831-837. doi: 10.6061/clinics/2012(07)21.
31. Mulla H, Pooboni S. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60: 265-275. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02432.x.
32. Donadello K, Roberts JA, Cristallini S et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Crit Care*. 2014; 18: 4-13. doi: 10.1186/s13054-014-0632-8.
33. Bertels RA, Semmekrot BA, Gerrits GP, Mouton JW. Serum concentrations of cefotaxime and its metabolite desacetyl-cefotaxime in infants and children during continuous infusion. *Infection*. 2008; 36 (5): 415-420. doi: 10.1007/s15010-008-7274-1.
34. Ahsman MJ, Wildschut ED, Tibboel D, Mathot RA. Pharmacokinetics of cefotaxime and desacetylcefotaxime in infants during extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (5): 1734-1741. doi: 10.1128/AAC.01696-09.
35. Cies JJ, Moore WS, Dickerman IIMJ et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem in a pediatric patient receiving extracorporeal life support. *Pharmacotherapy*. 2014; 34 (10). doi: 10.1002/phar.1476.
36. Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, Welch S, Wallis SC, Mullany DV. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care*. 2014; 18: 1-9. doi: 10.1186/s13054-014-0565-2.
37. Welsch C, Augustin P, Allyn J, Massias L, Montravers P, Allou N. Alveolar and serum concentrations of imipenem in two lung transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Transpl Infect Dis*. 2015; 7 (Irb 00006477): 1-3. doi: 10.1111/tid.12327.
38. Donadello K, Antonucci E, Cristallini S et al. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membraneoxygenation therapy: a case-control study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005.
39. Macgowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 51: 17-25. doi: 10.1093/jac/dkg248.
40. Rosa FG De, Corcione S, Baietto L et al. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41 (6): 590-591. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.01.016.
41. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI et al. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an *ex vivo* study. *Crit Care*. 2015; 19: 1-8. doi:10.1186/s13054-015-0891-z.
42. Gardner AH, Prodhon P, Stovall SH et al. Fungal infections and antifungal prophylaxis in pediatric cardiac extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 143 (3): 689-695. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.001.
43. Pluim T et al. The Morbidity and mortality of patients with fungal infections before and during extracorporeal membrane oxygenation support. *Pediatr Crit Care*. 2013; 13 (5): 82-89. doi: 10.1097/PCC.0b013e31824fbaf7.The.
44. Daniell H. Pharmacokinetics and safety of fluconazole in young infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 76 (October 2009): 211-220. doi: 10.1007/s11103-011-9767-z.Plastid.
45. Watt KM, Gonzalez D, Benjamin DK et al. Fluconazole population pharmacokinetics and dosing for prevention and treatment of invasive candidiasis in children supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (7): 3935-3943. doi: 10.1128/AAC.00102-15.
46. Spriet I, Annaert P, Meersseman P et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63 (4): 767-770. doi: 10.1093/jac/dkp026.
47. Ruiz S, Papy E, Da Silva D et al. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2009; 35 (1): 183-184. doi: 10.1007/s00134-008-1269-3.
48. Koch BCP, Wildschut ED, Goede ALD, Hoog M De, Brüggemann RJM. Insufficient serum caspofungin levels in a paediatric patient on ECMO. *Med Mycol Case Rep*. 2013; 2 (1): 23-24. doi: 10.1016/j.mmcr.2012.12.006.
49. Li C, Sun P, Dong Y et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55 (5): 2098-2105. doi: 10.1128/AAC.00905-10.
50. Brüggemann RJM, Antonius T, Heijst A Van, Hoogerbrugge PM, Burger DM, Warris A. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in a child with invasive aspergillosis requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Drug Monit*. 2008; 30 (6): 643-646. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181898b0c.
51. Mehta NM, Halwick DR, Dodson BL, Thompson JE, Arnold JH. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an *ex vivo* experiment. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (6): 1018-1024. doi: 10.1007/s00134-007-0606-2.
52. Gonçalves-pereira J, Oliveira B. Antibiotics and extracorporeal circulation-one size does not fit all. *Crit Care*. 2014; 18: 1-2. doi: 10.1186/s13054-014-0695-6.
53. Dzierba AL, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 66. doi:10.1186/s13054-017-1644-y.

Correspondencia:**José Iván Castillo Bejarano**Departamento de Infectología,
Instituto Nacional de Pediatría.

Avenida Imán Núm. 1,

Col. Cuicuilco, 04530, Ciudad de México, México,

Tel & Fax: 55 1084 0900,

E-mail: jicastillobejarano@yahoo.com