Farmacia Hospitalaria 48 (2024) 234–245

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Artículo especial

# Documento nacional de consenso de monitorización terapéutica de antibióticos y antifúngicos en el paciente pediátrico y neonatal de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)☆

Sonia Luque[a,b,c], Natalia Mendoza-Palomar[d,e,f,*], David Aguilera-Alonso[g,h,i,j], Beatriz Garrido[k,l], Marta Miarons[k,m], Ana Isabel Piqueras[n,o], Enrique Tévar[p,q], Eneritz Velasco-Arnaiz[r,s] y Aurora Fernàndez-Polo[a,t,f]

[a] Grupo de Trabajo de Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), España
[b] Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Barcelona, España
[c] Grupo de Investigación en Patología Infecciosa y Antimicrobianos (IPAR), Instituto de Investigaciones Médicas Hospital Del Mar (IMIM), Barcelona, España
[d] Grupo de Trabajo de Infección Fúngica Invasiva, Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España
[e] Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España
[f] Grupo de Investigación Infección e Inmunidad en el Paciente Pediátrico, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España
[g] Grupo de Trabajo de Infecciones Bacterianas, Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España
[h] Sección Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España
[i] Área de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Centro de Investigación Biomédica en Red del Instituto de Salud Carlos III (CIBERINFEC), Madrid, España
[j] Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España
[k] Grupo de Trabajo de Pediatría, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), España
[l] Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España
[m] Servicio de Farmacia Hospitalaria, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona, España
[n] Grupo de trabajo de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España
[o] Unidad Infectología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, España
[p] Grupo de Trabajo de Farmacocinética y Farmacogenética, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), España
[q] Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España
[r] Grupo de Trabajo de Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España
[s] Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España
[t] Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*
Recibido el 13 de noviembre de 2023
Aceptado el 8 de febrero de 2024

*Palabras clave:*
Monitorización terapéutica
Farmacocinética
Farmacodinamia
Antibióticos
Antifúngicos
Pediatría
Neonatos
Poblaciones especiales

RESUMEN

La monitorización terapéutica de antibióticos y antifúngicos en el paciente pediátrico basada en parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, es una estrategia cada vez más utilizada para la optimización del tratamiento de infecciones con el fin de mejorar la eficacia, reducir la aparición de toxicidades y prevenir la selección de resistencias antimicrobianas, especialmente en poblaciones vulnerables como neonatos, pacientes críticos o inmunodeprimidos.

En la población neonatal y pediátrica, las infecciones representan un porcentaje elevado de los ingresos hospitalarios, siendo los antimicrobianos los fármacos más utilizados en este grupo poblacional. Sin embargo, establecer los regímenes posológicos óptimos en esta población es complejo, debido a la menor evidencia respecto a la eficacia y seguridad de algunos antimicrobianos, especialmente en los de reciente comercialización que son utilizados habitualmente fuera de ficha técnica y al limitado número de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos disponibles en pediatría. Es bien conocido que el paciente pediátrico se caracteriza por presentar una serie de variaciones de los parámetros farmacocinéticos (como el aclaramiento o el volumen de distribución) debido a los propios cambios madurativos que pueden modificar la exposición a los antimicrobianos y comprometer el éxito del tratamiento. A su vez, es un grupo poblacional más susceptible a presentar potenciales efectos adversos a los fármacos, hecho que conlleva la necesidad de una monitorización más estricta.

El objetivo de este documento de consenso, elaborado entre la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), es describir la evidencia disponible sobre las indicaciones de la monitorización terapéutica de antibióticos y antifúngicos en pacientes neonatales y

☆ Este artículo se publica simultáneamente en Anales de Pediatría: http://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.11.016 con el consentimiento de los autores y editores.

* Autor para correspondencia.
*Correo electrónico:* nataliaana.mendoza@vallhebron.cat (N. Mendoza-Palomar).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.02.012
1130-6343/© 2024 The Author(s). Publicado por Elsevier España S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H) y Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

pediátricos, y proporcionar recomendaciones prácticas para su monitorización y ajuste de dosis, con el fin de optimizar el tratamiento, maximizando su eficacia y seguridad.

© 2024 The Author(s). Publicado por Elsevier España S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H) y Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

## Spanish Society of Hospital Pharmacy and the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEFH-SEIP) National Consensus Guidelines for therapeutic drug monitoring of antibiotic and antifungal drugs in pediatric and newborn patients

*Keywords:*
Therapeutic Drug Monitoring
Pharmacokinetics
Pharmacodynamics
Antibiotics
Antifungals
Pediatric
Newborn
Special populations

A B S T R A C T

Therapeutic monitoring of antibiotics and antifungals based on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, is a strategy increasingly used for the optimization of therapy to improve efficacy, reduce the occurrence of toxicities, and prevent the selection of antimicrobial resistance, particularly in vulnerable patients including neonates and the critical or immunocompromised host.

In neonates and children, infections account for a high percentage of hospital admissions and anti-infectives are the most used drugs. However, pediatric pharmacokinetic and pharmacodynamic studies and the evidence regarding the efficacy and safety of some newly marketed antibiotics and antifungals -usually used off-label in pediatrics- to determine the optimal drug dosage regimens are limited. It is widely known that this population presents important differences in the pharmacokinetic parameters (especially in drug clearance and volume of distribution) in comparison with adults that may alter antimicrobial exposure and, therefore, compromise treatment success. In addition, pediatric patients are more susceptible to potential adverse drug effects and they need closer monitoring.

The aim of this document, developed jointly between the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), is to describe the available evidence on the indications for therapeutic drug monitoring of antibiotics and antifungals in newborn and pediatric patients and to provide practical recommendations for therapeutic drug monitoring in routine clinical practice to optimize pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, efficacy and safety of antibiotics and antifungals in the pediatric population.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H) and Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

## Introducción

En la selección de un tratamiento antibiótico o antifúngico apropiado, además de considerar su actividad y sensibilidad frente a los microorganismos implicados, la penetración y difusión en el lugar de la infección, así como la situación clínica del paciente, es fundamental conocer los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) de los antimicrobianos. Los índices PK/PD permiten optimizar la eficacia clínica y microbiológica, minimizar la presión selectiva para el desarrollo de resistencias y son imprescindibles para seleccionar un régimen posológico adecuado[1].

La determinación de la concentración plasmática de un fármaco posibilita conocer la exposición alcanzada con la dosis administrada, y poder realizar ajustes posológicos de acuerdo con sus índices PK/PD estimados. Esto es lo que se denomina monitorización terapéutica de fármacos (TDM, por sus siglas en inglés, *therapeutic drug monitoring*), y se basa en la premisa de que existe una relación cuantitativa y predecible entre la concentración del fármaco en sangre y la respuesta terapéutica o tóxica[2].

La optimización de la dosificación según los parámetros PK/PD es especialmente importante en la población pediátrica[3]. Los numerosos cambios fisiológicos que se producen durante los primeros años de vida confieren una gran variabilidad intra- e interindividual en la exposición alcanzada tras la administración de una dosis determinada (tabla 1)[3–5]. Dicha exposición se ve afectada, adicionalmente, por ciertas enfermedades o situaciones clínicas que pueden modificar el perfil farmacocinético de los fármacos, aumentando o disminuyendo, principalmente, el aclaramiento plasmático (CL) o el volumen aparente de distribución (Vd), así como la presencia de interacciones farmacológicas, alteraciones en la función renal o hepática o ciertas intervenciones (p .ej., técnicas de depuración extrarrenal, oxigenación por membrana extracorpórea [ECMO] o hipotermia terapéutica)[6].

Por todo ello, los pacientes pediátricos, especialmente aquellos con comorbilidades y/o que reciben terapias que afectan a la PK de los fármacos, conforman un grupo poblacional en el que la TDM de antimicrobianos puede ejercer un papel fundamental. Sin embargo, es importante conocer la evidencia actual disponible sobre la necesidad de monitorización de cada antibiótico o antifúngico en concreto. En general, los criterios que justifican la necesidad de la TDM de un determinado fármaco incluyen: que tenga un margen terapéutico estrecho, una variabilidad PK inter- e intraindividual significativa, y –de manera ideal- una relación demostrada entre sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad y/o eficacia[1,2,7].

Para todos aquellos fármacos que cumplan estos criterios y en los que se recomienda realizar la TDM, es necesario conocer el margen terapéutico, las pautas de monitorización (tipo y momento de obtención de la muestra), así como las recomendaciones específicas que permitan realizar un correcto ajuste de dosis basado en la interpretación de las concentraciones obtenidas. Sin embargo, la realidad actual es que existe una gran variabilidad en el grado de experiencia, disponibilidad de las distintas técnicas de la TDM y metodología empleada entre distintos hospitales, lo que dificulta la interpretación, comparación y la estandarización de la metodología en la práctica asistencial rutinaria. Además, la evidencia disponible sobre los beneficios de la TDM de algunos antibióticos y antifúngicos en la población pediátrica y su impacto clínico es muy limitada.

El objetivo de este documento de consenso es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia existente para aquellos antibióticos y antifúngicos que se monitorizan con mayor frecuencia en pediatría, con el fin de establecer una metodología de trabajo homogénea. Los miembros del grupo de trabajo de este documento fueron designados por las sociedades científicas participantes: la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Se realizó una búsqueda

**Tabla 1**
Cambios fisiológicos en la edad pediátrica que afectan a la farmacocinética de los antibióticos y antifúngicos

| Proceso farmacocinético afectado | Factor fisiológico alterado | Cambio fisiológico respecto a la edad adulta | Cambio farmacocinético | Edad afectada |
|---|---|---|---|---|
| *Absorción* | pH intraluminal gástrico | Disminuido | ↑ $C_{máx}$ de ácidos débiles<br>↑ $C_{máx}$ de bases débiles | Neonatos |
| | Vaciado gástrico | Errático y alargado | ↑ $T_{máx}$ fármacos liposolubles | Neonatos<br>Lactantes hasta los 6-8 meses |
| | Tránsito intestinal | Disminuido | ↑ $T_{máx}$ fármacos liposolubles | Neonatos |
| | Función biliar y pancreática | Disminuida, escasa secreción | ↑ $C_{máx}$ y $AUC_{0-24h}$ fármacos liposolubles | Neonatos |
| *Distribución* | Composición corporal | ↑ Agua corporal: ACT y LEC<br>Masa muscular y grasa:<br>↓ neonatos<br>↑ lactantes | ↑ Vd fármacos hidrófilos<br>↓ Vd fármacos lipófilos (neonatos)<br>↑ Vd fármacos lipófilos (lactantes) | Neonatos y lactantes<br>Neonatos y lactantes |
| | Unión a proteínas plasmáticas. | ↓ Proteínas y ↓ capacidad unión | ↑ Fracción libre, ↑ Vd de fármacos con alta UPP | Neonatos y lactantes |
| *Metabolismo* | Actividad enzimas hepáticas | ↓ Actividad enzimas metabolizadoras de fármacos<br>CYPP450, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 | ↑ $t_{1/2}$ de fármacos sustratos de estas isoenzimas | Neonatos |
| | Aclaramiento hepático | Disminuido | ↑ $t_{1/2}$ de fármacos con aclaramiento hepático | Neonatos |
| *Eliminación* | Tasa de filtración glomerular | ↓ TFG en neonatos<br>↑ TFG en niños | ↑ $t_{1/2}$ de fármacos con excreción renal<br>↓ $t_{1/2}$ de fármacos con excreción renal | Neonatos<br>Niños |
| | Secreción y reabsorción tubular renal | ↓ secreción tubular | ↑ $t_{1/2}$ de fármacos con excreción renal | Neonatos |

Adaptado de Le J et al.[3]
ACT: agua corporal total; $AUC_{0-24h}$: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en 24 h; $C_{máx}$: concentración máxima; LEC: líquido extracelular; TFG: tasa de filtración glomerular; $T_{máx}$: tiempo en alcanzar la $C_{máx}$; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución; ↑: incremento respecto a la edad adulta; ↓: disminución respecto a la edad adulta.

bibliográfica en PubMed de los artículos publicados durante los últimos 15 años (2007-2022), sin restricción de idioma, utilizando los siguientes términos MeSH: («antibacterial agents» o «antifungal agents») y («drug monitoring» o «pharmacokinetics» o «pharmacodynamics») y («children» o «pediatrics» o «neonates»). La búsqueda también se realizó para cada antimicrobiano y clase de antimicrobiano de interés. Además, se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias de los artículos incluidos en la revisión inicial, incluyendo aquellos no incluidos en la primera. Posteriormente se realizó un consenso entre los participantes para elaborar las recomendaciones.

En el presente documento no se abordan las pautas iniciales de dosificación, al estar definidas en otro documento de consenso (https://www.seipweb.es/dosisantibioticos/).

## Recomendaciones

Las recomendaciones respecto a la justificación, indicaciones y aspectos prácticos de la monitorización (interpretación y ajustes posológicos) se resumen en las tablas 2 y 3, respectivamente. Además, se describen de forma breve las características PK/PD de cada grupo de fármacos para proveer un contexto a dichas recomendaciones. Se debe tener en cuenta que las recomendaciones de ajustes posológicos siempre se deben adecuar al contexto clínico, a las características específicas de cada paciente y al microorganismo y tipo de infección, y deben utilizarse como una herramienta más de soporte a la toma de decisión clínica.

## Consideraciones generales sobre la monitorización terapéutica de fármacos y la estimación de los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos

A continuación, se describen algunas consideraciones generales sobre la metodología recomendada para la TDM y la estimación de los índices PK/PD en la práctica clínica rutinaria.

### *Extracción de la muestra de sangre para la monitorización terapéutica de fármacos*

La muestra de sangre para la determinación de concentraciones plasmáticas idealmente no debería obtenerse por el mismo catéter vascular por el que se administra el fármaco monitorizado, y se debería priorizar su extracción por venopunción. En caso de no ser posible, se pueden valorar alternativas como desechar un pequeño volumen de la sangre extraída antes de tomar la muestra o asegurarse de que han transcurrido el máximo de horas posibles entre el final de la infusión y la extracción sanguínea.

Para facilitar la toma de muestras y/o minimizar el volumen extraído, están actualmente en estudio distintas matrices y métodos menos invasivos (sangre seca en papel, saliva).

### *Parámetros farmacodinámicos (concentración mínima inhibitoria)*

Idealmente, la estimación de los índices PK/PD debería realizarse utilizando el valor real de CMI del microorganismo causal de la infección, pero con frecuencia este dato no está disponible o se trata de un tratamiento empírico en el que se desconoce el patógeno implicado. En estos casos se podría valorar utilizar el valor de punto de corte epidemiológico (ECOFF) o el valor de punto de corte de sensibilidad (EUCAST) o bien diferir la TDM a disponer de los resultados de cultivos microbiológicos. Otra opción posible es utilizar el valor de CMI más frecuente para esa cepa considerando la epidemiología local.

### *Ajustes posológicos con base en los resultados de la monitorización terapéutica de fármacos*

En cuanto a las estimaciones de los parámetros PK individuales de cada paciente pediátrico, así como las recomendaciones posológicas con base en los resultados de la TDM, se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana, validado específicamente en la población pediátrica y/o

**Tabla 2**
Justificación e indicaciones de monitorización terapéutica de antibióticos y antifúngicos en el paciente pediátrico

| Familia | Justificación | Indicaciones |
|---|---|---|
| **Antibióticos** | | |
| *Aminoglucósidos*[7,8,9] | Elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética en función de la edad, desarrollo madurativo y edad gestacional al nacimiento<br>Optimización de la eficacia y prevención de la toxicidad relacionadas con la $C_{máx}$ y $C_{mín}$, respectivamente<br>Estrecho margen terapéutico<br>Efectos adversos que pueden ser graves (p. ej., nefrotoxicidad y/o ototoxicidad) | Todos los pacientes pediátricos o neonatos en las siguientes situaciones:<br>Tratamiento con duración > 48-72 horas<br>Conducto arterioso permeable (neonatos)<br>Asfixia neonatal<br>Pacientes con alteraciones del Cl renal (onco-hematológicos, con fibrosis quística, insuficiencia renal aguda o crónica, grandes quemados, etc.)<br>Paciente crítico o en shock<br>Infección grave, foco de difícil acceso o no controlado[a]<br>ECMO o terapia de reemplazo renal sustitutiva<br>Evolución clínica infecciosa desfavorable<br>Uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos y/o ototóxicos<br>Sospecha de toxicidad al tratamiento |
| *Glucopéptidos*[10,11,12,13,14] | **Vancomicina**<br>Elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética en función de la edad, desarrollo madurativo y edad gestacional al nacimiento<br>Optimización de la eficacia y prevención de la toxicidad, ambas relacionadas con la $C_{mín}$ y $AUC_{0-24h}$<br>Prevención de la selección de resistencias bacterianas<br>Efectos adversos que pueden ser graves (p. ej. nefrotoxicidad) | Todos los pacientes pediátricos, principalmente en las siguientes situaciones:<br>Tratamiento con duración > 3-5 días<br>Uso de dosis altas (≥60 mg/kg/día) o administración en perfusión continua<br>Neonatos<br>Pacientes con alteraciones del Cl renal (onco-hematológicos, con fibrosis quística, insuficiencia renal aguda o crónica, grandes quemados, etc.)<br>Paciente crítico o en shock<br>Pacientes con alteraciones del estado nutricional (obesos o con bajo peso)<br>Infección grave, foco de difícil acceso o no controlado[a]<br>ECMO o terapia de reemplazo renal sustitutiva.<br>Evolución clínica infecciosa desfavorable<br>Uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos<br>Sospecha de toxicidad al tratamiento |
| | **Teicoplanina (menor experiencia de la TDM que vancomicina)**<br>Elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética en función de la edad, desarrollo madurativo y edad gestacional al nacimiento<br>Optimización de la eficacia y prevención de la toxicidad, ambas relacionadas con la $C_{mín}$<br>Riesgo de concentraciones plasmáticas subóptimas<br>Efectos adversos que pueden ser graves (p.ej., nefrotoxicidad) | Recomendable en las siguientes situaciones clínicas:<br>Tratamientos con duración > 3-5 días<br>Uso de dosis altas (>12 mg/kg/día de dosis de mantenimiento)<br>Neonatos<br>Alteraciones del Cl renal (onco-hematológicos, quemados, insuficiencia renal aguda o crónica, etc.)<br>Pacientes con alteraciones del estado nutricional (obesos o con bajo peso) y/o hipoalbuminemia grave<br>Infección grave, foco de difícil acceso o no controlado[a]<br>ECMO o terapia de reemplazo renal sustitutiva<br>Evolución clínica infecciosa desfavorable<br>Uso concomitante de fármacos nefrotóxicos<br>Sospecha de toxicidad al tratamiento |
| *Linezolid*[15,16] | Elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética en función de la edad, desarrollo madurativo y edad gestacional al nacimiento<br>Eficacia y toxicidad relacionada con la $C_{mín}$ y $AUC_{0-24h}$<br>Riesgo de concentraciones subóptimas por Cl renal aumentado (en infecciones causadas por microorganismos con CMI > 1 mg/l)<br>Efectos adversos que pueden ser graves (p.ej., toxicidad hematológica, neurotoxicidad) | Recomendable en pacientes pediátricos en las siguientes situaciones:<br>Tratamientos prolongados (>14 días)<br>Alteraciones del Cl renal (onco-hematológicos, quemados, insuficiencia renal aguda o crónica, etc.)<br>Insuficiencia hepatica<br>Paciente crítico o en shock<br>Pacientes con alteraciones del estado nutricional (obesos o con bajo peso)<br>Infección grave, foco de difícil acceso o no controlado[a]<br>Infección causada por un microorganismo con CMI > 1 mg/l<br>ECMO o terapia de reemplazo renal sustitutiva<br>Evolución clínica infecciosa desfavorable<br>Sospecha de toxicidad al tratamiento |
| *Betalactámicos*[2,17,18] | Elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética en función de la edad, desarrollo madurativo y edad gestacional al nacimiento<br>Eficacia relacionada con el porcentaje de tiempo entre 2 dosis en el que las concentraciones de fármaco libre están por encima de la CMI del patógeno causal ($f$% T > CMI)<br>Riesgo de concentraciones subóptimas por Cl renal aumentado<br>Toxicidad relacionada con concentraciones plasmáticas elevadas (evidencia en algunos betalactámicos)<br>Efectos adversos que pueden ser graves (p.ej., neurotoxicidad) | Recomendable en pacientes pediátricos en las siguientes situaciones:<br>Alteraciones del Cl renal (onco-hematológicos, quemados, insuficiencia renal aguda o crónica, etc.).<br>Grandes quemados<br>Paciente crítico o en shock<br>Pacientes con hipoalbuminemia grave (en betalactámicos con alta unión a proteínas plasmáticas).<br>Infección grave, foco de difícil acceso o no controlado[a]<br>Infecciones causadas por microorganismos con sensibilidad reducida al antibiótico utilizado (CMI alta)<br>ECMO o terapia de reemplazo renal sustitutiva.<br>Evolución clínica infecciosa desfavorable<br>Sospecha de toxicidad al tratamiento |
| **Antifúngicos** | | |
| *Triazoles*[4,19,20,21] | Elevada variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética en función de la edad y desarrollo madurativo | Voriconazol y posaconazol (suspensión oral):<br>Todos los pacientes pediátricos |
| | Eficacia y toxicidad relacionadas con concentraciones plasmáticas (menor evidencia para isavuconazol)<br>Múltiples interacciones farmacológicas con la medicación concomitante que pueden alterar las | Itraconazol, todos los pacientes pediátricos, especialmente si presentan:<br>Alteraciones gastrointestinales (si la administración es por vía oral)<br>Riesgo de interacciones farmacológicas<br>Sospecha de infección fúngica invasora de brecha<br>Evolución clínica infecciosa desfavorable |

*(Continúa)*

**Tabla 2** (*Continuación*)

| Familia | Justificación | Indicaciones |
|---|---|---|
| | concentraciones plasmáticas<br>Efectos adversos que pueden ser graves (p.ej., toxicidad neurológica, ocular o hepática) | Sospecha de toxicidad al tratamiento<br><br>Posaconazol (comprimidos o vial):<br>Alteraciones gastrointestinales (si la administración es por vía oral)<br>Riesgo de interacciones farmacológicas<br>Sospecha de toxicidad al tratamiento<br><br>Isavuconazol: pese a la menor experiencia en pediatría, se recomienda la TDM en todos los pacientes pediátricos hasta disponer de más datos al respecto, especialmente en pacientes críticos, con sospecha de toxicidad o evolución clínica desfavorable |

$AUC_{0\text{-}24h}$: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en 24 h; Clrenal: aclaramiento renal; CMI: concentración mínima inhibitoria; $C_{máx}$: concentración máxima o pico; $C_{mín}$: concentración mínima o valle (extraerla justo antes de la administración de la siguiente dosis); ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; f: *free* o fracción libre; TDM: monitorización de concentraciones plasmáticas (*therapeutic drug monitoring*); Vd: volumen de distribución.

[a] **Infecciones complicadas o de difícil acceso:** se consideran aquellas de alto inóculo y sin control de foco (neumonía, peritonitis no quirúrgicas, endocarditis) o aquellas en las que la penetración del antibiótico está limitada por las propias características del lugar de la infección (sistema nervioso central, osteoarticular, ocular, cardiaco o pulmonar).

neonatal, siempre que sea posible. Además, y especialmente con fármacos que presentan una cinética no lineal, se debe realizar un nuevo control posterior de las concentraciones plasmáticas cuando se realizan modificaciones de dosis.

## Antibióticos

### *Aminoglucósidos*

Los aminoglucósidos son fármacos de carácter hidrófilo y muy polares. Estas características hacen que atraviesen de manera muy pobre las membranas biológicas (barrera hematoencefálica [BHE], secreciones bronquiales, humor vítreo) y que su actividad antibacteriana se vea comprometida en medio ácido, presencia de cationes, ambiente hiperosmolar y presencia de pus o moco. La eliminación es por vía renal[8].

Los neonatos presentan gran variabilidad intra e interindividual asociada a cambios en el Vd y CL renal de aminoglucósidos. Estos parámetros están condicionados por el peso corporal (relación directa con el Vd), por la edad gestacional en el momento del parto (estado madurativo de los órganos eliminadores) y la edad posnatal (incrementando el aclaramiento renal más rápidamente tras el nacimiento). El Vd (ajustado por peso) de los aminoglucósidos se verá incrementado en neonatos prematuros al tener estos una mayor proporción de agua corporal en sus tejidos[8,37].

Los aminoglucósidos presentan una actividad bactericida dependiente de la concentración con efecto postantibiótico moderado/prolongado. El índice PK/PD que se ha relacionado con una mayor eficacia de los aminoglucósidos es la obtención de una ratio concentración máxima ($C_{máx}$)/ CMI = 8-10, y la $C_{mín}$ con toxicidad[7]. Con el fin de minimizar las extracciones en la población pediátrica y neonatal, habitualmente se extrae una concentración intermedia (8-12 h) que permite estimar mediante modelos cinéticos poblacionales la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$. Recientemente se ha sugerido utilizar como índice alternativo el $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI para el ajuste posológico, en especial en infecciones complicadas[38].

### *Glucopéptidos*

Los glucopéptidos son antibióticos solubles en agua y con una biodisponibilidad (BD) oral escasa, por lo que requieren de administración endovenosa. Vancomicina se distribuye bien en la mayoría de fluidos y tejidos corporales. Presenta una escasa/moderada unión a proteínas plasmáticas (UPP) (25-50%) y una moderada y variable penetración en hueso (5-67%) y a sistema nervioso central (SNC) (20%, aumentada en caso de meningitis). En cambio, teicoplanina presenta una mayor UPP (90%) y alcanza concentraciones tisulares muy variables[10]. La eliminación de los glucopéptidos es fundamentalmente renal. La presencia de comorbilidades y medicaciones concomitantes puede influir en la distribución tisular, eliminación y toxicidad de vancomicina[39]. De la misma forma que para los aminoglucósidos, los neonatos presentan especial variabilidad en las concentraciones plasmáticas de vancomicina, siendo determinantes el peso y talla corporal, la edad posmenstrual y posnatal y factores neonatales intrínsecos, como la inmadurez o algunos tratamientos farmacológicos que pueden producir nefrotoxicidad y una reducción de la función renal.

Los glucopéptidos presentan una actividad bactericida tiempo y concentración dependiente.

El parámetro PK/PD relacionado con una mayor eficacia es la ratio $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI, con un valor establecido de entre 400 y 600 mg·h/l para infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), pero menos definido para otras especies. Si bien es cierto que tradicionalmente se ha considerado vancomicina como tiempo dependiente y se ha utilizado la $C_{mín}$ como índice PK/PD, las nuevas guías americanas recomiendan el uso del $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI para su monitorización para evitar una posible sobreexposición y nefrotoxicidad asociada[11,40]. Cabe destacar el caso de las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos en neonatos, donde existe un bajo riego de fracaso terapéutico de vancomicina, y en las que un valor de $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI inferior (de entre 240 y 480) podría ser apropiado[41].

Respecto a teicoplanina, a pesar de que el objetivo $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI está bien definido en adultos (750-900), actualmente se recomienda monitorizar la $C_{mín}$ tanto en adultos como en pediatría[12].

### *Linezolid*

Linezolid es un antibiótico de carácter lipófilo que presenta una BD oral del 100% e independiente de la toma de alimentos y una buena distribución a tejidos (90% a SNC, 20% hueso). La UPP es baja (30%) y el metabolismo es hepático en un 60% por oxidación no enzimática (no vía citocromo p-450) a metabolitos prácticamente inactivos. La excreción es renal en un 80% (30% de forma inalterada y 50% en forma de metabolitos inactivos). Estudios poblacionales han identificado el peso corporal y el valor de AST como las covariables que más influyen en el CL de linezolid. Valores más elevados de AST se han relacionado con una mayor $AUC_{0\text{-}24h}$, mientras que un mayor peso corporal con un aclaramiento más alto[15].

Linezolid presenta actividad bacteriostática frente a estafilococos y enterococos, y bactericida frente a estreptococos y neumococo, siendo tiempo y concentración dependiente. Los parámetros PK/PD de linezolid predictores de eficacia son un $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI entre 80 y 120 o el porcentaje de tiempo entre 2 dosis consecutivas en el que la concentración de fármaco se sitúa por encima de la CMI, que debe ser del 80-100%. Sin embargo, en la práctica clínica habitual se suele considerar como tiempo dependiente y se utiliza la $C_{mín}$ en la TDM[16].

**Tabla 3**
Recomendaciones para la monitorización terapéutica de antibióticos y antifúngicos en el paciente pediátrico: determinación, interpretación y ajuste posológico

| Fármaco | Tiempo de determinación | Primera y siguientes determinaciones | Índice PK/PD objetivo | Exposición plasmática potencialmente tóxica | Recomendación de ajuste posológico |
|---|---|---|---|---|---|
| **Antibióticos** | | | | | |
| **Aminoglucósidos** | | | | | |
| *Amikacina (administración en intervalo extendido)*[7,8,22,23] | $C_{8\text{-}12h}$: a las 8-12 h del inicio de la infusión (para estimar $C_{mín}$ y $C_{máx}$ mediante un modelo PK poblacional) $\pm C_{máx}$ (30 min tras el fin de la infusión IV de 30 minutos) (solo en pacientes con volumen de distribución aumentado como críticos, sépticos, quemados).<br><br>Si se requiere minimizar las extracciones extraer una única muestra a las 8-12 h.<br><br>En pacientes con filtrado glomerular aumentado (críticos con función renal correcta, FQ, oncohematológicos) se recomienda determinación a las 8 h para evitar niveles indetectables | Primera determinación tras la administración de la primera dosis.<br><br>Realizar control semanal o antes en caso de ajuste posológico previo o sospecha de toxicidad | $C_{máx}$/CMI: 8-10 mg/l.<br><br>$C_{máx}$: 24-35 mg/l.<br><br>En infecciones complicadas o de difícil acceso[a], causadas por microorganismos con CMI elevadas, o pacientes sépticos, pueden ser necesarias $C_{máx}$ más elevadas (hasta 60-80 mg/l).<br><br>$C_{mín}$ <4 mg/l para prevenir toxicidad (idealmente indetectable) | $C_{mín}$ > 4 mg/l (nefrotoxicidad).<br><br>$C_{mín}$ > 10 mg/l (ototoxicidad) | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para realizar las recomendaciones posológicas.<br><br>En su ausencia, se podrían utilizar estimaciones basadas en nomogramas adaptados de población adulta (Hartford o Urban-Craig)[24].<br><br>Valorar reducir el intervalo de dosificación si la $C_{mín}$ permanece por debajo de la CMI durante más de 12 h entre dosis consecutivas |
| *Gentamicina/ Tobramicina (administración en intervalo extendido)*[7,25] | $C_{8\text{-}12h}$: a las 8-12 h del inicio de la infusión (para estimar $C_{mín}$ y $C_{máx}$ mediante un modelo PK poblacional) $\pm$ $C_{máx}$ (30 min tras el fin de la infusión IV de 30 minutos). (solo en pacientes con volumen de distribución aumentado como críticos, sépticos, quemados).<br>Si se requiere minimizar las extracciones extraer una única muestra a las 8-12 h.<br><br>Pacientes con filtrado glomerular aumentado (críticos con función renal correcta, FQ, oncohematológicos) se recomienda determinación a las 8 h para evitar niveles indetectables | Primera determinación tras la administración de la primera dosis.<br><br>Realizar control semanal o antes en caso de ajuste posológico previo o sospecha de toxicidad | $C_{máx}$/CMI: 8-10 mg/l.<br><br>En infecciones complicadas o de difícil acceso[a] causadas por microorganismos con CMI elevadas, o pacientes sépticos, pueden ser necesarias $C_{máx}$ más elevadas (hasta 15-20 mg/l)<br><br>$C_{mín}$ < 1 mg/l para prevenir nefrotoxicidad (idealmente indetectable) | $C_{mín}$ > 2 mg/l (nefrotoxicidad) | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para realizar las recomendaciones posológicas.<br><br>En su ausencia, se podrían utilizar estimaciones basadas en nomogramas adaptados de población adulta (Hartford o Urban-Craig)[24].<br><br>Valorar reducir el intervalo de dosificación si la $C_{mín}$ permanece por debajo de la CMI durante más de 12 h entre dosis consecutivas |
| **Glucopéptidos** | | | | | |
| *Vancomicina (infusión intermitente)*[26,27] | $C_{mín} \pm C_{máx}$ (1-2 h tras el fin de la infusión endovenosa de 1 h)[2] para estimar el $AUC_{0\text{-}24h}$.<br><br>($C_{mín} + C_{máx}$ si no se dispone de un programa de modelización farmacocinética para estimar el $AUC_{0\text{-}24h}$ o en pacientes con sospecha de alteración del volumen de distribución, como críticos, sépticos, quemados) | Primera determinación a las 24-48 h del inicio de tratamiento.<br><br>Realizar control a los 3-5 días, o antes en caso de ajuste posológico previo, de cambios en la función renal o sospecha de toxicidad | $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI: 400-600[b] (preferiblemente en el rango inferior).<br><br>En neonatos con sepsis tardía por SPCN es suficiente un valor de $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI de entre 240 y 480<br><br>En caso de no poder estimar el $AUC_{0\text{-}24h}$ se recomienda utilizar la $C_{mín}$.<br><br>$C_{mín}$: 10-15 mg/l.<br><br>En infecciones de difícil acceso[a], $C_{mín}$ de hasta 15-20 mg/l.<br><br>En neonatos con sepsis tardía por SPCN se acepta una $C_{mín}$ menor, de entre 5 y 10 mg/l | $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI > 600-800[b]<br><br>$C_{mín}$ > 20 mg/l | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para estimar el $AUC_{0\text{-}24h}$ y realizar los ajustes posológicos.<br><br>En caso de no poder estimar el $AUC_{0\text{-}24h}$ se pueden usar las siguientes recomendaciones:<br>Si $C_{mín}$ infraterapéutica: aumentar la dosis en un 20% (en infecciones no complicadas) o 20-25% (en infecciones complicadas).<br>Si $C_{mín}$ supraterapéutica: reducir la dosis entre un 15 y 20% o prolongar el intervalo de dosificación. Según tipo de infección y/o presencia de toxicidad, valorar no |

*(Continúa)*

**Tabla 3** (*Continuación*)

| Fármaco | Tiempo de determinación | Primera y siguientes determinaciones | Índice PK/PD objetivo | Exposición plasmática potencialmente tóxica | Recomendación de ajuste posológico |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | administrar la siguiente dosis y repetir la monitorización a las 6-8 h hasta conseguir niveles terapéuticos y reiniciar a dosis ajustadas<br><br>En pacientes que no logren alcanzar el objetivo PK/PD a pesar de la administración de dosis máximas se puede considerar administrar vancomicina en infusión continua[c] |
| *Vancomicina (infusión continua)*[26,27] | $C_{ss}$: en cualquier momento tras alcanzar el equilibrio estacionario y del brazo contralateral al de la administración de la bomba de perfusión | Primera determinación a las 24-48 h del inicio de tratamiento.<br><br>Realizar control a los 3-5 días o antes en caso de ajuste posológico previo, de cambios en la función renal o sospecha de toxicidad | $AUC_{0-24h}$/CMI: 400-600[b] (preferiblemente en el rango inferior).<br><br>Equivale a los siguientes valores de $C_{ss}$:<br><br>Neonatos y lactantes hasta 90 días:<br>$C_{ss}$: 15-25 mg/l<br><br>Pacientes de edad > 90 días:<br>$C_{ss}$: 20-25 mg/l | $AUC_{0-24h}$/CMI > 600-800[b]<br><br>$C_{ss}$ > 25 mg/l | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para estimar el $AUC_{0-24h}$ y realizar los ajustes posológicos.<br><br>En caso de no poder estimar el $AUC_{0-24h}$, se puede calcular la nueva dosis asumiendo una farmacocinética lineal (siempre que no haya cambios significativos en el estado clínico ni en la función renal) con la siguiente fórmula:<br><br>nueva dosis (mg/d) = $C_{ss}$ objetivo/$C_{ss}$ medida · dosis anterior (mg/d) |
| Teicoplanina[12] | $C_{mín}$ | Primera determinación a los 3-5 días del inicio del tratamiento (con dosis de carga).<br><br>Realizar control semanal o antes en caso de ajuste posológico previo, de cambios en la función renal o sospecha de toxicidad[d] | $C_{mín}$: 10-20 mg/l<br><br>$C_{mín}$: 20-40 mg/l en infecciones complicadas o de difícil acceso[a] | $C_{mín}$ > 40 mg/l (trombocitopenia)<br><br>$C_{mín}$ ≥ 60 mg/l (nefrotoxicidad) | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para realizar los ajustes posológicos.<br>En su defecto, no se dispone de recomendaciones específicas de ajustes posológicos. Ajustar la posología según criterio clínico considerando una PK lineal o valorar suspender ante la presencia de toxicidad |
| **Oxazolidinonas** | | | | | |
| *Linezolid*[15,16,28] | $C_{mín}$<br><br>$AUC_{0-24h}$ (aunque no se suele usar en la práctica clínica habitual) | Primera determinación a partir de las 48 h del inicio del tratamiento.<br><br>Realizar control semanal o antes en caso de ajuste posológico previo o sospecha de toxicidad | $C_{mín}$: 2-7 mg/l (el límite superior se ha definido entre 7 y 10 mg/l)<br><br>$AUC_{0-24h}$ > 80-100 mg·h /l | $C_{mín}$ > 7-10 mg/l (datos de toxicidad hematológica en adultos).<br><br>$AUC_{0-24h}$ > 300-400 mg·h /l (en adultos) (se puede estimar a partir de la $C_{mín}$ mediante un programa farmacocinético poblacional) | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para realizar los ajustes posológicos<br><br>En su defecto, ajustar la posología según criterio clínico o valorar suspender ante la presencia de toxicidad. En adultos se ha sugerido realizar ajuste posológico modificando el intervalo de dosificación y manteniendo la misma dosis |

**Tabla 3** (*Continuación*)

| Fármaco | Tiempo de determinación | Primera y siguientes determinaciones | Índice PK/PD objetivo | Exposición plasmática potencialmente tóxica | Recomendación de ajuste posológico |
|---|---|---|---|---|---|
| **Betalactámicos** | | | | | |
| *Cefepima*[29]<br>*Ceftazidima*[30,31]<br>*Piperacilina-tazobactam*[17,32,33]<br>*Meropenem*[34] | Infusión intermitente o extendida: $C_{mín}$ Infusión continua: $C_{ss}$ (en cualquier momento tras alcanzar el equilibrio estacionario y del brazo contralateral al de la administración de la bomba de perfusión) | Primera determinación a las 24-48 h del inicio del tratamiento.<br><br>Realizar control semanal o antes en caso de ajuste posológico previo, evolución clínica desfavorable, cambios en la función renal o sospecha de toxicidad | *%f* T > CMI (concentración libre de betalactámico ($f C_{mín}/f C_{ss}$) > CMI del microorganismo causante de la infección durante 100% del intervalo entre dosis[e]<br>En el paciente crítico, séptico o con infecciones complicadas o de difícil acceso[a], se sugiere alcanzar una $f C_{mín}/f C_{ss}$ > 4-5 veces CMI del microorganismo causante de la infección durante 100% del intervalo entre dosis[e] (*%f* T > 4-5 x CMI)<br><br>Se ha sugerido como límite máximo una $f C_{mín}$ o $f C_{ss}$ > 8-10 veces CMI del microorganismo causante de la infección durante 100% del intervalo entre dosis (recomendación en población adulta)[e] (*%f* T > 8-10 x CMI) | $C_{mín}$ > 20-22 mg/l[f]<br><br>$C_{ss}$ > 35 mg/l[f]<br>$C_{mín}$ > 64-100 mg/l[f]<br>$C_{mín}$ de piperacilina > 128 mg/l[f]<br>$C_{mín}$ > 44,5 mg/l[f] | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para realizar los ajustes posológicos.<br><br>En su ausencia, se puede asumir una PK lineal y modificar la posología de manera proporcional para lograr la $C_{mín}$ o $C_{ss}$ objetivo según criterio clínico o valorar suspender el tratamiento ante la presencia de toxicidad.<br><br>En adultos, se ha sugerido realizar cambios en la dosis de entre un 25 y 50% o bien modificaciones en el intervalo de dosificación |
| **Antifúngicos**<br>**Triazoles** | | | | | |
| *Itraconazol*[1,19,21] | $C_{mín}$ | Primera determinación a los 5-7 días del inicio del tratamiento<br><br>Realizar control semanal o antes en caso de ajuste posológico previo, evolución clínica desfavorable, introducción o retirada de fármacos concomitantes que puedan interaccionar con el antifúngico y/o sospecha de toxicidad | Profilaxis:<br>$C_{mín}$ > 0,5 mg/l<br><br>Tratamiento:<br>$C_{mín}$: 1-2 mg/L<br>(valores suma de itraconazol e hidroxi-itraconazol) | $C_{mín}$ > 17 mg/l<br>(valores suma de itraconazol e hidroxi-itraconazol) | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para realizar los ajustes posológicos (hay disponibles en pacientes oncohematológicos y con fibrosis quística).<br><br>En su defecto, ajustar la posología según criterio clínico o valorar suspender ante la presencia de toxicidad |
| *Posaconazol*[1,19,21] | $C_{mín}$ | | Profilaxis:<br>$C_{mín}$: 0,7-2,5 mg/l<br><br>Tratamiento:<br>$C_{mín}$: 1 -2,5 mg/l (si IFI refractaria > 1,3 mg/l).<br><br>Valorar $C_{mín}$ más elevadas en infecciones por hongos con CMI altas | $C_{mín}$ > 3,75 mg/l | |
| *Voriconazol*[19,20,21] | $C_{mín}$ | Primera determinación a los 3-4 días del inicio de tratamiento.<br><br>Realizar control semanal o antes en caso de ajuste posológico previo, evolución clínica desfavorable, introducción o retirada de fármacos concomitantes que puedan interaccionar con el antifúngico y/o sospecha de toxicidad | $C_{mín}$: 1-5 mg/l<br>(tanto en tratamiento como profilaxis).<br><br>Se recomienda alcanzar un valor de $C_{mín}$ en el rango superior en caso de infecciones complicadas o de difícil acceso[a] | $C_{mín}$ > 6 mg/l | Se recomienda utilizar un modelo farmacocinético poblacional incluido en un programa de predicción bayesiana para realizar los ajustes posológicos.<br><br>En su ausencia, se pueden usar las siguientes recomendaciones:<br>Si $C_{mín}$ < 1 mg/l: aumento del 50% de la dosis diaria. En caso de aumento de dosis en 2 o más ocasiones consecutivas sin conseguir el $C_{mín}$ deseado: aumento del 50% de la dosis diaria, ajustando la frecuencia de administración de cada 12 horas a cada 8 horas<br><br>Si $C_{mín}$ > 5 mg/l: disminuir la dosis según criterio clínico o valorar suspender ante la |

*(Continúa)*

**Tabla 3** (*Continuación*)

| Fármaco | Tiempo de determinación | Primera y siguientes determinaciones | Índice PK/PD objetivo | Exposición plasmática potencialmente tóxica | Recomendación de ajuste posológico |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | presencia de toxicidad |
| *Isavuconazol*[19,21,35,36] | $C_{mín}$ | Primera determinación a los 4-6 días del inicio del tratamiento.<br><br>Realizar control semanal o antes en caso de ajuste posológico previo, evolución clínica desfavorable, introducción o retirada de fármacos concomitantes que puedan interaccionar con el antifúngico y/o sospecha de toxicidad<br><br>En tratamientos > 21 días valorar espaciar los controles | Profilaxis y tratamiento: $C_{mín}$ > 2,5 - 5,0 mg/l.<br><br>Valorar $C_{mín}$ más elevadas (entre 5 y 10 mg/l) en infecciones de difícil acceso[a] o causadas por hongos con CMI altas | No definida | No existen recomendaciones específicas de ajustes posológicos en pediatría, por lo que se recomienda ajustar la posología según criterio clínico o valorar suspender ante la presencia de toxicidad |

$AUC_{0-24h}$: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante 24 h; CMI: concentración mínima inhibitoria; $C_{máx}$: concentración máxima o pico; $C_{mín}$: concentración mínima o valle (extraerla justo antes de la administración de la siguiente dosis); $C_{ss}$: concentración promedio en el estado estacionario; $C_{8-12h}$: concentración plasmática a las 8-12 h del inicio de la infusión endovenosa; h: horas; *f*: *free* o fracción libre; FQ: fibrosis quística; IFI: infección fúngica invasiva; IV: vía intravenosa; PK: farmacocinética; PK/PD: farmacocinético-farmacodinámico; SPCN: *Staphylococcus* plasmocoagulasa-negativo.

[a] **Infecciones complicadas o de difícil acceso:** se consideran aquellas de alto inóculo y sin control de foco (neumonía, peritonitis no quirúrgicas, endocarditis) o aquellas en las que la penetración del antibiótico está limitada por las propias características del lugar de la infección (sistema nervioso central, osteoarticular, ocular, cardíaco o pulmonar).

[b] **Vancomicina**: si no se dispone de la CMI del patógeno causal, se asume de forma predeterminada un valor de 1 mg/l. Si se utiliza un modelo poblacional para la estimación del $AUC_{0-24h}$, no es necesario que sea $C_{máx}$, se puede extraer una muestra en cualquier momento.

[c] **Vancomicina:** Para plantear infusión continua de vancomicina, siempre se debe valorar la disponibilidad de un acceso venoso casi exclusivo dado que el fármaco presenta varias incompatibilidades fisicoquímicas que pueden impedir su infusión con otros fármacos a través de la misma luz.

[d] **Teicoplanina**: en pacientes graves, con hipoalbuminemia, onco-hematológicos o con función renal inestable, se aconseja monitorización cada 2-3 días.

[e] **Beta-lactámicos:** En caso de no disponer de CMI (por tratamiento empírico o a la espera de resultados), se puede utilizar el valor de punto de corte epidemiológico (ECOFF) o el valor de punto de corte de sensibilidad (EUCAST) o bien diferir la TDM hasta disponer de los resultados de cultivos microbiológicos. Otra opción posible es utilizar el valor de CMI más frecuente para esa cepa, considerando la epidemiología local.

[f] **Beta-lactámicos:** Las concentraciones plasmáticas potencialmente tóxicas no están bien definidas y los estudios realizados en población adulta describen valores de concentraciones muy dispares.

Hay que considerar que en caso de infecciones por microorganismos con CMI > 1 mg/l, la dosis estándar (10 mg/kg/8 horas) no permitiría alcanzar este objetivo y sería necesario administrar dosis más altas[16].

*Beta-lactámicos*

Los antibióticos betalactámicos son mayoritariamente de carácter hidrófilo. La UPP varía según la molécula (20-30% piperacilina-tazobactam, 16-19% cefepima, 10-15% ceftazidima, 2% meropenem); y en estos, la excreción es fundamentalmente renal. Por su carácter hidrófilo, el Vd se ve afectado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la fluidoterapia o el uso de vasopresores, aumentando en pacientes críticos, especialmente en sépticos, neutropénicos y/o quemados.

A nivel PD, los betalactámicos presentan actividad bactericida tiempo dependiente. El parámetro PK/PD relacionado con la eficacia es el porcentaje de tiempo del intervalo entre 2 dosis consecutivas en el que la fracción libre de fármaco (*free*T) está por encima de la CMI del microorganismo causante de la infección (% *free*T>CMI). Actualmente existe discordancia sobre el valor óptimo de este índice, oscilando entre 1 y 4-6 veces por encima de la CMI durante el 100% del tiempo. Diferentes estudios han demostrado una mayor probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD con la infusión extendida o continua de piperacilina-tazobactam, ceftazidima y meropenem en pacientes con cáncer y neutropenia febril, con infecciones causadas por microorganismos con CMI en la categoría de sensible con exposición incrementada o en pacientes críticos[17,30,32,34,42,43].

Es importante destacar que, en la actualidad, la evidencia disponible sobre el impacto de la TDM de beta-lactámicos en resultados clínicos en la población pediátrica es limitado. Por este motivo, la monitorización se recomienda principalmente para algunos antibióticos y en el caso de tratamiento dirigido para infecciones difíciles de tratar, en determinadas situaciones clínicas (p. ej., shock séptico), en pacientes con dispositivos que alteren los parámetros PK (p. ej., ECMO, terapia de reemplazo renal) y/o ante sospecha de toxicidad al betalactámico (especialmente en el caso de los carbapenémicos)[34].

*Antifúngicos*

Existen diversos grados de recomendación y evidencia de la necesidad de la TDM entre las distintas familias de antifúngicos. El presente documento se centra en los antifúngicos triazoles por ser los antifúngicos con mayor evidencia de beneficio clínico de la TDM y por su amplio uso en los pacientes pediátricos inmunodeprimidos. Cabe destacar que se ha incluido isavuconazol, pese a la ausencia de aprobación pediátrica en el momento actual, por estar prevista próximamente y por su utilización creciente en la práctica clínica.

No obstante, y aunque su uso es en la actualidad excepcional, es importante remarcar que se recomienda monitorizar a todos los pacientes en tratamiento con flucitosina para garantizar su eficacia y por su elevada toxicidad[19,44].

*Triazoles*

Los antifúngicos triazoles (o azoles) son fármacos lipófilos, presentando distinto grado de lipofilia según el extremo azólico (con un extremo muy lipofílico, en el caso de itraconazol, en comparación con el resto de azoles). En general, presentan una buena BD oral (>50%), que puede ser modificada por la ingesta de alimentos: aumentada en el caso de itraconazol en cápsulas y posaconazol en suspensión oral (especialmente con alimentos ricos en grasas), y disminuida en caso de voriconazol e itraconazol (en suspensión oral)[44]. La absorción de posaconazol en forma de comprimidos gastrorresistentes, así como de fluconazol y de isavuconazol, no se ve

afectada por la ingesta. Los triazoles se distribuyen ampliamente por el organismo alcanzando una buena penetración en la mayoría de los tejidos. La eliminación es fundamentalmente renal en fluconazol (80%) y por metabolismo hepático (itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), que puede estar influida por múltiples factores (edad, medicación concomitante y polimorfismos genéticos del citocromo P450, sobre todo del isoenzima CYP2C19 en voriconazol)[45]. Debido a su larga semivida plasmática ($t_{1/2}$) de eliminación, es necesario administrar dosis de carga para acortar el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario. La PK es no lineal para algunos de ellos por posible saturación del metabolismo hepático, con lo que pequeños aumentos de dosis podrían traducirse en incrementos significativos de las concentraciones plasmáticas y la $t_{1/2}$. La mayoría de las interacciones relevantes de los azoles están relacionadas con su capacidad de inhibir el citocromo P450. Todos ellos inhiben la isoenzima CYP3A4, isavuconazol inhibe también el CYP3A5 y voriconazol el CYP2C9. Algunos de ellos tienen también efecto inductor[46].

Los antifúngicos azólicos tienen una acción fungostática frente a *Candida spp*. (concentración y tiempo dependiente) y fungicida frente a *Aspergillus spp* (más tiempo dependiente). El parámetro PK/PD que se utiliza para la TDM es la $C_{mín}$. El valor óptimo del valle depende del tipo de azol y de su indicación como profilaxis o tratamiento[47].

En las tablas 2 y 3 se detallan las indicaciones y la forma, interpretación y uso de la TDM para posaconazol, itraconazol, voriconazol e isavuconazol. En el caso de fluconazol, aunque clásicamente no se ha recomendado la TDM, su monitorización podría ser necesaria en casos concretos de pacientes con disfunción renal y/o terapia de reemplazo renal, grandes quemados e infecciones en lugares de difícil acceso[19,44].

## Conclusiones

La optimización de los parámetros PK/PD es una herramienta fundamental en la selección, utilización y dosificación de antibióticos y antifúngicos en pediatría. La TDM de estos fármacos puede ser de gran utilidad en la toma de decisiones clínicas para maximizar la eficacia clínica de la terapia antimicrobiana, reducir la probabilidad de aparición de efectos adversos y prevenir la aparición de resistencias. La evidencia en pediatría a favor de realizar la TDM es variable entre distintas familias de antibióticos y antifúngicos, estando bien establecida para aminoglucósidos, vancomicina y voriconazol, para los que se recomienda en todos los pacientes pediátricos. Sin embargo, la evidencia es mucho menor para otros, como por ejemplo los betalactámicos, linezolid e isavuconazol, donde la TDM solo se recomienda en determinados pacientes a la espera de disponer de más evidencia a nivel clínico en la población pediátrica que justifiquen la TDM de forma rutinaria.

Hay que considerar que la disponibilidad y el tipo de técnicas analíticas utilizadas en la TDM así como su implantación o interpretación pueden variar mucho entre los hospitales, lo que dificulta la estandarización de esta práctica clínica. En este escenario, es esencial establecer una metodología de trabajo, así como unas recomendaciones de ajustes posológicos basadas en la evidencia para garantizar una práctica homogénea y promover la implantación de unidades de farmacocinética clínica dentro de los programas de optimización del tratamiento antimicrobiano (PROA). Este documento de consenso pretende proporcionar unos protocolos estandarizados para la implantación de la monitorización de antibióticos y antifúngicos en pediatría, teniendo en cuenta la variabilidad en la población pediátrica y las características farmacocinéticas de cada fármaco. Finalmente, a pesar de que la TDM es una herramienta de gran ayuda en la optimización de la terapia antimicrobiana en esta población, es fundamental que cualquier recomendación de cambio de dosis se realice de manera consensuada en equipos multidisciplinarios, considerando siempre el microorganismo, las características individuales de cada paciente y su situación clínica.

## Responsabilidades éticas

Los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en http://www.icmje.org/ y en Farmacia Hospitalaria).

## Financiación

Ninguno de los autores ha recibido financiación por el presente trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses respecto al contenido de este documento de consenso.

## Declaración de contribución de autoría CRediT

**Sonia Luque:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Resources, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization. **Natalia Mendoza-Palomar:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization. **David Aguilera-Alonso:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. **Beatriz Garrido:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. **Marta Miarons:** Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Investigation, Formal analysis. **Ana Isabel Piqueras:** Writing – review & editing, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. **Enrique Tévar:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. **Eneritz Velasco-Arnaiz:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Investigation, Formal analysis. **Aurora Fernàndez-Polo:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

## Anexo A. Los anteriormente citados autores han elaborado el artículo en representación de

**Grupo de Trabajo de Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas de la SEFH:**

**Coordinadora**: Leonor Periañez Parraga (Hospital Universitari Son Espases, Mallorca)

**Coordinadora adjunta/Secretaria**: Sònia Luque Pardos (Hospital del Mar, Barcelona)

**Vocales asesores**:

M. Victoria Gil Navarro (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)

José María Gutiérrez Urbón (Hospital Juan Canalejo, La Coruña)

**Comité Coordinador:**

Carmen Rodríguez González (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid)

Beatriz Mejuto Perez del Molino (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela)

Eva Campelo Sanchez (Hospital Álvaro Cunqueiro, Eoxi Vigo)

Francisco Moreno Ramos (Hospital Universitario La Paz)

Maria Eugenia Martínez Núñez (Hospital Universitario de Getafe, Madrid)

María Eugenia Rodríguez Mateos (Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

María Núñez Núñez (Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada)

Svetlana Sadyrbaeva Dolgova (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada)

**Vocal de la SEFH**: Aurora Fernàndez Polo (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona)

**Residente**: Alba Pau Parra (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona)

**Grupo de Trabajo de Farmacocinética y Farmacogenética de la SEFH (PKGen):**

**Coordinador:** Enrique Tévar Alfonso (Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, S/C de Tenerife)

**Vicecoordinador:** Begoña Porta Oltra (Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia)

**Integrantes:**

Azucena Aldaz Pastor (Clínica Universitaria, Navarra)
M. Dolores Aumente Rubio (Hospital Reina Sofía, Córdoba)
M. Dolores Bellés Medall (Hospital General Universitario, Castellón)
Remedios Marqués Miñana (Hospital La Fe, Valencia)
Patricio Mas Serrano (Hospital General Universitario, Alicante)
Jose Germán Sánchez Hernández (Complejo Asistencial Universitario, Salamanca)
Jaier Milara Paya (Hospital General, Valencia)
Dolors Soy Muner (Hospital Clinic, Barcelona)

**Grupo de Trabajo de Farmacia Pediátrica de la SEFH**:

**Coordinadora**: M. Teresa Pozas del Río (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid)

**Secretaria**: Belén Rodríguez Marrodán (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid)

**Integrantes**:

Concha Álvarez del Vayo (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)
María Teresa Bosch Peligero (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona)
Maria José Cabañas Poy (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona)
Raquel Escrig (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia)
Cecilia M Fernández-Llamazares (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid)
Carmen Gallego Fernández (Hospital Materno Infantil HUR, Málaga)
Ana García Robles (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia)
Yolanda Hernández Gago (Complejo Hospitalario Universitario Insular, Gran Canaria)
Cristina Martínez Roca (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña)
Miquel Villaronga Flaqué (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)
Marta Miarons Font (Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona)
Beatriz Garrido Corro (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia)

**Grupo de Trabajo de Infecciones Bacterianas de SEIP:**

**Coordinadora**: Leticia Martínez Campos (Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería)

**Secretario**: Jesús Saavedra Lozano (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)

**Integrantes:**

David Aguilera Alonso (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
Cristina Calvo Rey (Hospital la Paz, Madrid)
Jaime Carrasco Colom (Hospital Universitario Son Espases, Mallorca)
Elena Colino Gil (Hospital de las Palmas, Gran Canaria)
David López Martín (Hospital Costa del Sol, Marbella)
Ana Isabel Menasalvas Ruiz (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia)
Esmeralda Núñez Cuadros (Hospital Carlos Haya, Málaga)
Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona)

**Grupo de Trabajo de Infección Fúngica Invasiva de SEIP:**

**Coordinador**: Peter Olbrich (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

**Secretaria**: Begoña Carazo Gallego (Hospital Carlos Haya, Málaga)

**Integrantes**:

Laura Ferreras Antolín (St. George´s Hospital, Londres)
Carlos Daniel Grasa Lozano (Hospital La Paz, Madrid)
Natalia Mendoza Palomar (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)
Marisa Navarro Gómez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
Olaf Neth (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
José Tomás Ramos Amador (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)
Elena Rincón López (Hospital Gregorio Marañon, Madrid)
Sílvia Simó Nebot (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)
Pere Soler Palacín (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona)

**Grupo de Trabajo de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) de la SEIP**:

**Coordinador**: Fernando Baquero Artigao (JD SEIP, Hospital La Paz, Madrid)

**Secretaria**: Leticia Martínez Campos (JD SEIP- GT IA SEIP, H. Torrecárdenas, Almería)

**Integrantes**:

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria (GT-IB SEIP, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona)
José Tomás Ramos Amador (GT-IF-SEIP, Hospital Clínico San Carlos, Madrid)
Cristian Launes Montaña (GT-IR-SEIP, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona)
Maria Carmen Suarez Arrabal (GT IyF-SEIP, C.S. Sardinero, Santander)
Luis Escosa García (GT IRAS, Hospital La Paz, Madrid)
Susana Melendo Pérez (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)
David Aguilera Alonso (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
Walter Goycoechea Valdivia (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
Eneritz Velasco Arnaiz (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona)
Cristina Epalza Ibarrondo (Hospital 12 de Octubre, Madrid)
Marta García Ascaso (Hospital Niño Jesús, Madrid)

**Grupo de Trabajo de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria de la SEIP**:

**Coordinador**: Luis Escosa (Hospital la Paz, Madrid)

**Integrantes**:

Walter Alfredo Goycochea Valdivia (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
Ana Isabel Menasalvas Ruiz (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia)
Olaf Neth (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
Anabel Piqueras (Hospital la Fe, Valencia)
María del Mar Santos Sebastián (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
Eneritz Velasco (Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona)
David Aguilera Alonso (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
Laura Martín (Hospital Regional de Málaga)
Daniel Blázquez Gamero (Hospital 12 de Octubre, Madrid)

## Bibliografía


1. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. 2020;46:1127–53.
2. Simeoli R, Dorlo TPC, Hanff LM, Huitema ADR, Dreesen E. Editorial: therapeutic drug monitoring (TDM): a useful tool for pediatric pharmacology applied to routine clinical practice. Front Pharmacol. 2022:13 doi: 10.3389/FPHAR.2022.931843.
3. Le J, Bradley JS. Optimizing antibiotic drug therapy in pediatrics: current state and future needs. J Clin Pharmacol. 2018;58(Suppl 10):S108–22.
4. Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. Am J Health-Syst Pharm. 2019;76:1472–80.
5. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. Br J Clin Pharmacol. 2015;79:395–404.
6. Gijsen M, Vlasselaers D, Spriet I, Allegaert K. Pharmacokinetics of antibiotics in pediatric intensive care: fostering variability to attain precision medicine. Antibiot (Basel, Switzerland). 2021:10 doi: 10.3390/ANTIBIOTICS10101182.
7. Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet. 2009;48:71–88.
8. Illamola SM, Sherwin CM, van Hasselt JGC. Clinical pharmacokinetics of amikacin in pediatric patients: a comprehensive review of population pharmacokinetic analyses. Clin Pharmacokinet. 2018;57:1217–28.
9. Touw DJ, Van Den Anker JN. Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobial Drugs in Neonates: An Opinion Article; 2022 doi: 10.1097/FTD.0000000000000919.
10. Wilson AP. Clinical Pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet. 2000;39:167–83.
11. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a

revised consensus guideline and review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediat. Clin Infect Dis. 2020;71:1361–4.
12. Sik Choi J, Yoon SH, Park HJ, Lee SY, Kim YJ. Optimal use and need for therapeutic drug monitoring of teicoplanin in children: a systematic review. J Korean Med Sci. 2023;38:1–13.
13. Murphy ME, Tang Girdwood S, Goldman JL, Scheetz MH, Downes KJ. Precision dosing of vancomycin: in defence of AUC-guided therapy in children. J Antimicrob Chemother. 2021;76:2494–7.
14. Ramos-Martín V, Paulus S, Siner S, Scott E, Padmore K, Newland P, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in children. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:6920–7.
15. Yang M, Zhao L, Wang X, Sun C, Gao H, Wang X, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in critically ill pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65:1–11.
16. Li SC, Ye Q, Xu H, Zhang L, Wang Y. Population pharmacokinetics and dosing optimization of linezolid in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:1–12.
17. Chongcharoenyanon T, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, Maimongkol P, Anunsittichai O, Sophonphan J, et al. Comparison of piperacillin plasma concentrations in a prospective randomised trial of extended infusion versus intermittent bolus of piperacillin/tazobactam in paediatric patients. Int J Infect Dis. 2021;108:102–8.
18. Cies JF, Moore WS, Enache A, Chopra A. β-lactam therapeutic drug management in the PICU. Critical Care Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 272–9.
19. Cendejas-Bueno E, Cuenca-Estrella M, Gómez-López A. Indicaciones clínicas de la monitorización de azoles de uso sistémico. Hacia la optimización del tratamiento de la infección fúngica. Rev Esp Quimioter. 2014;27:1–16.
20. Valle-T-figueras JM, Renedo Miró B, Benítez Carabante MI, Díaz-De-heredia C, Vima Bofarull J, Mendoza-Palomar N, et al. Voriconazole use in children: Therapeutic drug monitoring and control of inflammation as key points for optimal treatment. J Fungi. 2021;7:1–17.
21. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the british society for medical mycology. J Antimicrob Chemother. 2014;69:1162–76.
22. Endo A, Hanawa K, Nemoto A, Ishikawa T, Kazama S, Kagami Y, et al. Evaluation of nephrotoxicity and ototoxicity following amikacin administration once daily or every 48 hours in neonates. Medicine (Baltimore). 2022;101#,44],:e31425.
23. Medjebeur Hanna R, Levy M, Bille E, Hennequin C, Lesage F, Naudin J, et al. Assessment of the effects of a high amikacin dose on plasma peak concentration in critically ill children. Pediatr Drugs. 2021;23:395–401.
24. Mui E, Meng L, Kuo J, Kwong D, Epstein D. Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline; 2021. med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-Aminoglycoside-Dosing-Guide.pdf.
25. Lanao JM, Calvo MV, Mesa JA, Martín-Suárez A, Carbajosa MT, Miguelez F, et al. Pharmacokinetic basis for the use of extended interval dosage regimens of gentamicin in neonates. J Antimicrob Chemother. 2004;54:193–8.
26. Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous versus intermittent vancomycin infusions in infants: a randomized controlled trial. Pediatrics. 2019;143:e20182179.
27. Chen Y, Wu D, Dong M, Zhu Y, Lu J, Li X, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin and AUC-guided dosing in Chinese neonates and young infants. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74:921–30.
28. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: An overview. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:153–7.
29. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2017;23:454–9.
30. Cojutti PG, Maximova N, Schillani G, Hope W, Pea F. Population pharmacokinetics of continuous-infusion ceftazidime in febrile neutropenic children undergoing HSCT: implications for target attainment for empirical treatment against *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother. 2019;74:1648–55.
31. Zhou J, You X, Ke M, Ye L, Wu W, Huang P, et al. Dosage adjustment for ceftazidime in pediatric patients with renal impairment using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Pharm Sci. 2021;110:1853–62.
32. Maarbjerg SF, Thorsted A, Kristoffersson A, Friberg LE, Nielsen EI, Wang M, et al. Piperacillin pharmacokinetics and target attainment in children with cancer and fever: can we optimize our dosing strategy? Pediatr Blood Cancer. 2019:66 doi: 10.1002/pbc.27654.
33. De Cock PAJG, van Dijkman SC, de Jaeger A, Willems J, Carlier M, Verstraete AG, et al. Dose optimization of piperacillin/tazobactam in critically ill children. J Antimicrob Chemother. 2017;72:2002–11.
34. Morales Junior R, Pereira GO, Tiguman GMB, Juodinis VDA, Telles JP, de Souza DC, et al. Beta-lactams therapeutic monitoring in septic children–what target are we aiming for? A scoping review. Front Pediatr. 2022;10(10), 777854.
35. Risum M, Vestergaard MB, Weinreich UM, Helleberg M, Vissing NH, Jørgensen R. Therapeutic drug monitoring of isavuconazole: serum concentration variability and success rates for reaching target in comparison with voriconazole. Antibiotics. 2021:10. doi: 10.3390/antibiotics10050487.
36. Furfaro E, Signori A, Di Grazia C, Dominietto A, Raiola AM, Aquino S, et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. J Antimicrob Chemother. 2019;74:2341–6.
37. Stolk LML, Degraeuwe PLJ, Nieman FHM, De Wolf MC, De Boer A. Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates 2002;24:527–31.
38. Intravenous aminoglycoside therapy (amikacin, gentamicin and tobramycin). Paediatric Medication Guideline. Children's Health Queensland Hospital and Health Services. Queensland; 2023. p. 1–14.
39. Han J, Sauberan J, Tran MT, Adler-Shohet FC, Michalik DE, Tien TH, et al. Implementation of vancomycin therapeutic monitoring guidelines: focus on bayesian estimation tools in neonatal and pediatric patients. Ther Drug Monit. 2022;44:241–52.
40. Lim AS, Foo SHW, Benjamin Seng JJ, Magdeline Ng TT, Chng HT, Han Z. Area-under-curve-guided versus trough-guided monitoring of vancomycin and its impact on nephrotoxicity: a systematic review and meta-analysis. Ther Drug Monit. 2023;45:519–32.
41. Tang Z, Guan J, Li J, Yu Y, Qian M, Cao J, et al. Determination of vancomycin exposure target and individualised dosing recommendations for neonates: model-informed precision dosing. Int J Antimicrob Agents. 2021;57, 106300.
42. Nichols K, Chung EK, Knoderer CA, Buenger LE, Healy DP, Dees J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended-infusion piperacillin and tazobactam in critically ill children. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:522–31.
43. Bui S, Facchin A, Ha P, Bouchet S, Leroux S, Nacka F, et al. Population pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill children: impact of cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother. 2020;75:2232–9.
44. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. Infection. 2017;45:737–79.
45. Takahashi T, Mohamud MA, Smith AR, Jacobson PA, Jaber MM, Alharbi AF, et al. CYP2C19 phenotype and body weight-guided voriconazole initial dose in infants and children after hematopoietic cell transplantation. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65:1–13.
46. Amsden JR, Gubbins PO. Pharmacogenomics of triazole antifungal agents: implications for safety, tolerability and efficacy. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13:1135–46.
47. Lepak AJ, Andes DR. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5, a019653.