

Dosificación empírica de vancomicina en neonatos: relación entre recomendación de dosis iniciales y relación área bajo la curva en 24 h/concentración inhibitoria mínima

Empiric vancomycin dosing in neonates: relationship between initial dose and 24 h area under the curve/minimum inhibitory concentration ratio

Patricia Klahn A.¹, Juan Pablo Martínez B.¹ y Alejandra Sandoval C.^{2,3}

¹Unidad de Farmacia Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

²Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

³Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

No hubo financiamiento externo

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

Recibido (2^o versión): 3 de marzo de 2020 / Aceptado: 25 de marzo de 2020

Resumen

Introducción: Vancomicina es un antimicrobiano ampliamente utilizado para infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativa en neonatos; sin embargo, no existe claridad sobre la dosis empírica que asegure su eficacia terapéutica. **Objetivo:** Evaluar la relación entre las dosis iniciales de vancomicina utilizadas en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) con la eventualidad de alcanzar el objetivo terapéutico de área bajo la curva sobre concentración inhibitoria mínima (ABC/CIM) mayor a 400 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$. **Materiales y Método:** Estudio descriptivo y retrospectivo, realizado entre febrero 2016 y marzo 2018. Se incluyeron neonatos en tratamiento con vancomicina por sospecha/confirmación de infección por cocáceas grampositivas y medición de concentraciones plasmáticas de vancomicina al inicio del tratamiento. La probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico se evaluó mediante re-muestreo de valores de ABC y CIM. **Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes con 49 concentraciones plasmáticas de vancomicina. Los aislados microbiológicos se confirmaron en 94,7% de los pacientes ($n = 36$). Los valores de ABC/CIM en dos grupos (según niveles valle de vancomicina $< 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ y $\geq 10 \mu\text{g}/\text{mL}$), fueron de una mediana de 327 (IQ 25-75 = 174-395) y 494 (IQ 25-75 = 318-631), respectivamente ($p = 0,035$). Las dosis empíricas utilizadas logran un objetivo terapéutico (ABC/CIM > 400) de sólo 47,7% considerando CIMs en nuestra institución. **Conclusiones:** Teniendo en cuenta las sensibilidades institucionales, no es posible asegurar alcanzar ABC/CIM $> 400 \mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$. Se debe seguir investigando para replantear las actuales estrategias de dosificación y así determinar la más apropiada para neonatos.

Palabras clave: vancomicina; neonatos; ABC/CIM; *Staphylococcus* coagulasa negativa.

Abstract

Background: Vancomycin is used for treating coagulase-negative staphylococcus infections in neonates. However, concerns about the appropriate empirical dosing required for optimal efficacy, still remain. **Aim:** To assess the relationship between the initial doses of vancomycin used in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) with the possibility of achieving therapeutic target of $\text{AUC}_{024\text{h}}/\text{MIC} > 400 \mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$. **Methods:** Retrospective and descriptive study carried out between February 2016 and March 2018. All neonates treated with vancomycin for suspected/proven Gram-positive infection and with at least one trough serum concentration level were included. Probability of target attainment (PTA) was evaluated through resampling of AUC and MIC values. **Results:** Final dataset included 38 patients and 49 trough vancomycin levels; 94.7% of these cases ($n = 36$) were confirmed Gram-positive infections. The median AUC/MIC values for the trough values vancomycin $< 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ group and for the $\geq 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ group were 327 (IQR 174-395) and 494 (IQR 318-631) respectively ($p = 0.035$). Current empirical dosing strategy has a 47.7% PTA ($\text{AUC}/\text{MIC} > 400$) when taking institutional MICs into account. **Conclusions:** It is not possible to assure achieving a $\text{AUC}/\text{MIC} > 400 \mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ when considering institutional sensibilities. Current empiric dosing strategies should be reconsidered and further investigation needs to be done to help determine the appropriate empirical dosing required for optimal efficacy in neonates.

Keywords: vancomycin; neonates; AUC/MIC; coagulase-negative staphylococcus infection.

Correspondencia a:

Patricia Klahn Acuña
paty.klahn@gmail.com

Introducción

Vancomicina es un antimicrobiano del tipo glicopéptido usado comúnmente para el tratamiento de infecciones por microorganismos grampositivos resistentes a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* resistente a ampicilina y *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) resistente a oxacilina^{1,2}.

Debido a que la acción de vancomicina es primordialmente tiempo dependiente, el ABC/CIM en 24 h ha demostrado ser el mejor predictor farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de eficacia^{2,3}. En pacientes adultos con neumonía por SARM y valores de CIM menores a 1 µg/mL, las concentraciones plasmáticas valle (C_{\min}) mayores a 10 µg/mL se relacionan con valores ABC/CIM > 400⁴ y, por ende, en mejores resultados clínicos. Lamentablemente la evidencia es limitada al momento de evaluar tales parámetros en el paciente pediátrico^{1,3} lo que ha llevado a un constante debate con respecto a los valores de concentraciones plasmáticas óptimos y, consecuentemente, la dosis requerida para asegurar la eficacia del tratamiento en esta población².

La correcta dosificación de vancomicina es un desafío especialmente importante en el recién nacido (RN) dado que, en comparación a los adultos, la FC del medicamento varía considerablemente en las primeras semanas de vida, determinado en gran medida por los constantes cambios experimentados en el neonato durante este periodo^{1,5}. Diferencias en el peso al nacer, variaciones en la cantidad de agua corporal y/o en la maduración de la función renal, pueden modificar las concentraciones plasmáticas y, por ende, la dosis necesaria para alcanzar el objetivo FC/FD fijado^{6,7}. La necesidad de contar con un mejor entendimiento del comportamiento en el RN se hace particularmente más notorio en neonatos ≤ 1.500 g donde los datos disponibles son aún más limitados. En este contexto, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina ha demostrado ser una herramienta de gran ayuda para asegurar la disponibilidad de un tratamiento eficaz y seguro, al mismo tiempo de contribuir a disminuir la resistencia bacteriana^{1,8}.

Actualmente, no existe suficiente evidencia que permita avalar el uso de recomendaciones y/o regímenes estándar de vancomicina para neonatos¹. Por años, la guía Neofax^{®9} ha servido como pauta de dosificación para el tratamiento empírico del medicamento; sin embargo, se ha demostrado que estas recomendaciones alcanzan la meta de ABC/CIM > 400 en menos de la mitad de los pacientes infectados y tan sólo 25% de ellos logra la C_{\min} objetivo de 10 a 20 µg/mL, siendo incluso en alrededor de 20% de los casos marcadamente bajas (< 5 µg/mL). Esto sugiere que las actuales dosis recomendadas en Neofax^{®9} pueden no ser adecuadas para el tratamiento de la sepsis

neonatal por SCN^{6,10}.

Si bien diversos trabajos y guías clínicas han consensado utilizar concentraciones mínimas de vancomicina en el paciente adulto y, muchas veces en el pediátrico, del orden de 15 a 20 µg/mL como predictor de éxito terapéutico para el tratamiento de infecciones graves asociadas a SARM (tales como neumonías nosocomiales, meningitis, endocarditis y osteomielitis), a su vez, todas ellas reconocen que aún existe controversia al momento de definir los parámetros óptimos en pediatría y especialmente en neonatos en los cuales, cada vez con mayor claridad, se visualiza que el punto de corte a utilizar puede ser mucho menor^{11,12}. Como consecuencia de lo anterior, la literatura médica más reciente ha sugerido que C_{\min} entre 10 y 15 µg/mL podrían relacionarse positivamente como un parámetro de eficacia óptimo en la población neonatal, esto basado en los siguientes puntos:

- C_{\min} entre 5 y 10 µg/mL son usualmente adecuadas para resolver infecciones por SCN (CIM entre 1 y 2 µg/mL) en neonatos¹³.
- Estudios recientes han sugerido utilizar valores entre 8-9 µg/mL para niños y entre 7-11 µg/mL para neonatos¹⁴⁻¹⁶.
- En pediatría bastarían valores basales mayores o igual a 10 µg/mL para obtener valores de ABC/CIM > 400 µg/h/mL¹⁷⁻¹⁹.

Debido a las aún grandes dudas existentes con respecto a la correcta dosificación de vancomicina en pacientes neonatos, el presente trabajo fue diseñado con el objetivo de evaluar la relación entre las dosis iniciales de vancomicina utilizadas en una UCI Neonatal (UCIN) y la eventualidad de alcanzar el objetivo terapéutico de ABC/CIM > 400 µg/h/mL.

Materiales y Métodos

Pacientes y recolección de datos

Se realizó un estudio descriptivo con enrolamiento retrospectivo en la UCIN del Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, entre febrero 2016 y marzo 2018. El estudio fue aprobado y autorizado por la dirección de dicho centro asistencial que, dadas las características del estudio y debido a que el manejo de datos fue llevado de manera completamente anónima, permitió la exención de consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores legales de los pacientes.

El estudio incluyó a todos los RN en tratamiento antimicrobiano con vancomicina por sospecha o confirmación de infecciones por *Staphylococcus* spp y que contasen con al menos una medición plasmática del medicamento al inicio del tratamiento. Los datos de pacientes que recibieron más de un tratamiento con vancomicina durante el período

analizado fueron considerados como casos independientes, ante lo cual, cada curso fue evaluado por separado. Los datos demográficos generales y de laboratorio fueron recolectados utilizando la ficha clínica del paciente y la base de registros del laboratorio clínico del hospital. En cada caso se registró el género, edad gestacional al nacer, edad postnatal (EPN), edad post-menstrual (EPM), peso, talla, y creatinina sérica (Cr_s) medida a \pm 72 h.

Vancomicina fue administrada en infusión intravenosa de 60 min utilizando, en la mayoría de las ocasiones, dosis e intervalos de administración recomendados en Neofax^{®9}. Por su parte, se registraron los siguientes datos relacionados a la terapia con vancomicina: dosis (mg/kg), concentración plasmática de vancomicina, fecha y hora de toma de muestra para dicha medición, número de dosis de vancomicina al momento de la medición, fecha de inicio y término de la terapia. La medición inicial de concentraciones valle de vancomicina (C_{\min}) se realizó previo a la quinta dosis. La medición de concentraciones una hora post infusión (C_{\max}) no se realizó en la totalidad de los pacientes, quedando a criterio del médico tratante.

Las concentraciones plasmáticas del medicamento fueron determinadas con un ensayo de quimioluminiscencia mediante el equipo Architect I1000[®], de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

Los datos microbiológicos registrados fueron los siguientes: microorganismo aislado, CIM a vancomicina, tipo de muestra. Los microorganismos (tanto para *S. aureus* y SCN) fueron identificados mediante el equipo Vitek 2 Compact[®] y para la determinación de la CIM se utilizó el método de dilución efectuado por el mismo equipo.

Análisis FC/FD

Para el análisis FC se utilizó el software Precise PK[®]. Este software posee y utiliza un modelo poblacional bi-compartmental y aproximación bayesiana para el análisis de vancomicina. A partir del ingreso de datos demográficos (peso, talla y Cr_s) y aquellos relacionados a la dosificación de vancomicina, se obtuvo el *clearance* de vancomicina ($CL_{\text{vancomicina}}$) de cada paciente al inicio del tratamiento, además de los valores FC del paciente. El programa utiliza la siguiente fórmula para el cálculo de $CL_{\text{vancomicina}}$ ($CL = 0,006 + \text{peso total} \times (0,028/\text{Cr}_s + 0,046355 \times \text{edad} \times \text{EPN} + 0,0123 \times \text{EG})$). Para el cálculo del ABC de 24 h se utilizó la siguiente fórmula: $ABC = (24 \times D)/(CL_{\text{vancomicina}} \times t)$, donde D corresponde a la dosis administrada (miligramos) y t al intervalo de tiempo entre administraciones (horas). Con los valores mencionados, el programa calcula una curva de eliminación “poblacional”. Asimismo, al agregar al menos una concentración sérica del paciente, mediante un ajuste bayesiano, se informa una curva poblacional “ajustada” al valor sérico medido. La toma de concentraciones valle fue orientada a utilizar las herramientas que otorga

el programa *Precise PK*[®], y realizar monitorización de las concentraciones de vancomicina de los pacientes del estudio^{20,21}. No fue objetivo de este trabajo calcular un nuevo modelo bi-compartmental.

Con la ayuda de una técnica de re-muestreo (*bootstrapping*), se generaron 1.000 valores de ABC a partir de los valores calculados¹⁰ y 1.000 valores de CIM a partir de los datos de los microorganismos aislados. Consiguientemente, en conjunto, se simularon 1.000 valores de ABC/CIM. Paralelamente se simularon 1.000 valores del parámetro ABC/CIM para cada uno de los siguientes valores de CIM: 0,5-1-2 y 4 $\mu\text{g/mL}$. Se analizó la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico (en inglés PTA, *Probability of Target Attainment*) en los pacientes simulados, considerando como predictor de un óptimo objetivo terapéutico el indicador $ABC/CIM > 400$.

La estrategia de re-muestreo permitió, en primer lugar, unificar el tamaño muestral de los grupos a analizar y, en segundo lugar, obtener valores estadísticos más robustos y representativos de la distribución poblacional²².

Para cada una de las mediciones C_{\min} se calculó el parámetro ABC/CIM del paciente correspondiente (valores de CIM obtenidos por re-muestreo). Los resultados se agruparon en dos grupos según C_{\min} (Grupo 1: $< 10 \mu\text{g/mL}$ y Grupo 2: $\geq 10 \mu\text{g/mL}$) y se evaluó la existencia de diferencia estadística entre ellos.

Los análisis se expresaron en media \pm DS y en medianas con rangos intercuartiles (IQ) 25-75. La comparación estadística entre los grupos se realizó por prueba de t-student y la significancia estadística utilizada fue de $p < 0,05$.

Para la creación de la base de datos del presente estudio se utilizó el programa Microsoft Excel[®]. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Xlstat[®] (Addinsoft[®]).

Resultados

Población estudiada

Los datos finales incluyeron 38 pacientes a los que se les realizaron 74 mediciones de concentraciones plasmáticas de vancomicina. Sin embargo, sólo 66,2% (49) cumplió con el criterio de inclusión correspondiente a evaluaciones realizadas al inicio del tratamiento. El restante 33,8% (25) correspondió a mediciones realizadas luego de ajustes en las dosis del tratamiento (Figura 1). Los datos demográficos generales de la población estudiada se resumen en las Tablas 1 y 2.

Microbiología

Los aislados microbiológicos se confirmaron en 94,7% (n: 36) de los pacientes. Las muestras fueron obtenidas a partir de hemocultivo, 89% (n: 32), aspirado traqueal,

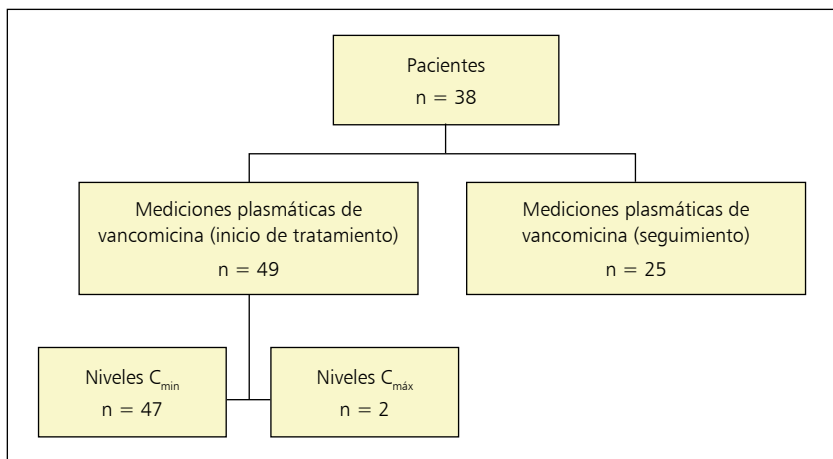


Figura 1. Criterios de selección utilizados en el estudio.

Tabla 1. Características demográficas generales (pacientes n = 38)

	Total
Género masculino (n), (%)	24 (63,1)
Edad gestacional al nacer (semanas), mediana (IQ25-75)	31 (27-34)

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes al momento de la medición de concentraciones plasmáticas de vancomicina (mediciones n = 49)

	Total
Días de vida (días), mediana (IQ25-75)	21 (13-39)
Peso (kg) mediana (IQ25-75)	1,709 (921-2,600)
Talla (cm) mediana (IQ25-75)	40 (35,5-45,5)
Crs (mg/dL) media ± DS	0,53 ± 0,24

Crs: creatinina sérica.

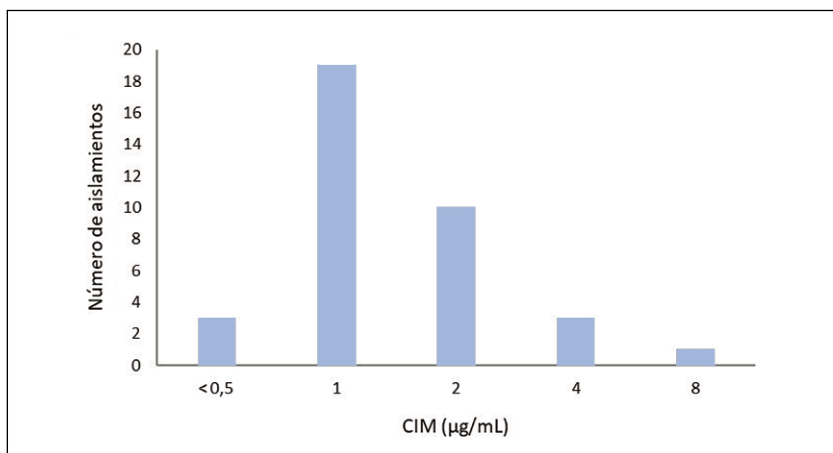


Figura 2. Distribución de valores de CIM obtenidos en UCIN Hospital Carlos Van Buren entre febrero 2016 y mayo 2018 (n = 36).

5,5% (n: 2), y otros 5,5% (n: 2). Dentro de éstos, el 63,9% (n: 23) correspondió a otros SCN, 27,8% (n: 10) a *Staphylococcus epidermidis* 5,5% (n: 2) a *Staphylococcus hominis* y 2,8% (n: 1) a *Staphylococcus aureus*. Todas las cepas de SCN y especies fueron resistentes a metilicina; por otra parte, *Staphylococcus aureus* fue sensible a metilicina completándose tratamiento con cloxacilina. La distribución de las CIM para vancomicina fueron las siguientes CIM 0,5 µg/mL: 8,3% (n: 3), CIM 1 µg/mL: 52,8% (n: 19), CIM 2 µg/mL: 27,8% (n: 10), CIM 4 µg/mL: 8,3% (n: 3) y CIM 8 µg/mL: 2,8% (1). La mediana del valor de CIM fue 1µg/mL (IQ 25-75: 1-2) (Figura 2).

Análisis farmacocinético

Del total de las mediciones séricas de vancomicina realizadas al inicio del tratamiento, 96% (47) correspondieron a C_{min} con una media de $12,07 \pm 6,51$ µg/mL y sólo 4% (n: 2) a C_{max} . En 51,1% (n: 24) de los casos, la C_{min} se encontró entre 10 y 20 µg/ml, concentraciones consideradas como terapéuticas; por otro lado, 38,3% (n: 18) de las mediciones indicaron concentraciones sub-terapéuticas y 10,6% (n: 5) concentraciones supra-terapéuticas, (Figura 3). La media de las dosis de vancomicina utilizadas fue de $15,8 \pm 4,9$ mg/kg/dosis. El *clearance* de vancomicina obtenido a partir del programa Precise PK® tuvo una media de $0,08 \pm 0,02$ L/h*kg y a partir de lo anterior se obtuvo una media de ABC de 375 ± 260 µg*h/L*kg.

ABC/CIM vs C_{min}

Para estudiar la relación entre la C_{min} y el valor de ABC/CIM alcanzado en el paciente correspondiente, se analizaron los datos de C_{min} en dos grupos; Grupo 1: concentraciones plasmáticas < 10 µg/mL (18) y Grupo 2: concentraciones plasmáticas ≥ 10 µg/mL (29). El ABC/CIM del Grupo 1 alcanzó una mediana de 337,4 µg/h/mL (IQ 25-75: 174,1-395,8) mientras que el Grupo 2 tuvo una mediana 494,4 µg/h/mL (IQ 25-75: 318,6-631,6), siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (p = 0,035) (Figura 4). No existió diferencia estadísticamente significativa al agrupar los pacientes según C_{min} de 10-15 µg/mL y ≥ 15 µg/mL.

Probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico

La probabilidad de alcanzar valores de ABC/CIM > 400 µg/h/mL con las dosis empíricas actualmente usadas se presentan en la Figura 5. En su mayoría, se alcanzó un valor óptimo de PTA cuando la CIM del microorganismo aislado fue 0,5 o 1 µg/mL (PTA 96,1 y 72,9%, respectivamente). Por el contrario, con valores superiores de CIM se obtuvo una baja PTA (CIM 2 µg/mL PTA 7,0%; CIM 4 µg/mL PTA 0,0%). Cuando el mismo parámetro se utilizó para evaluar PTA considerando la distribución de CIM de la UCIN del centro hospitalario, se obtuvo un valor óptimo en sólo 47,7%.

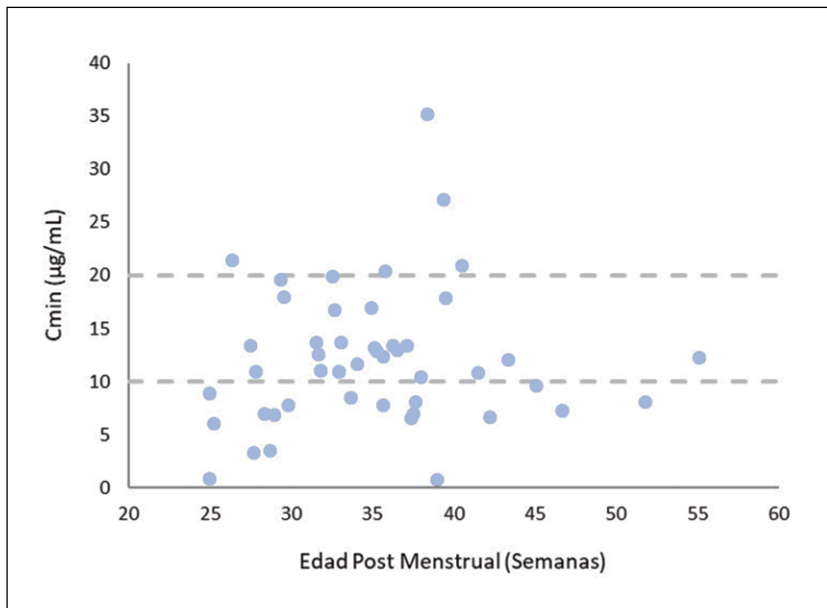


Figura 3. Concentraciones plasmáticas valle iniciales de vancomicina versus edad post-menstrual. Las líneas punteadas indican el rango terapéutico de concentraciones plasmáticas valle de vancomicina (10-20 µg/mL).

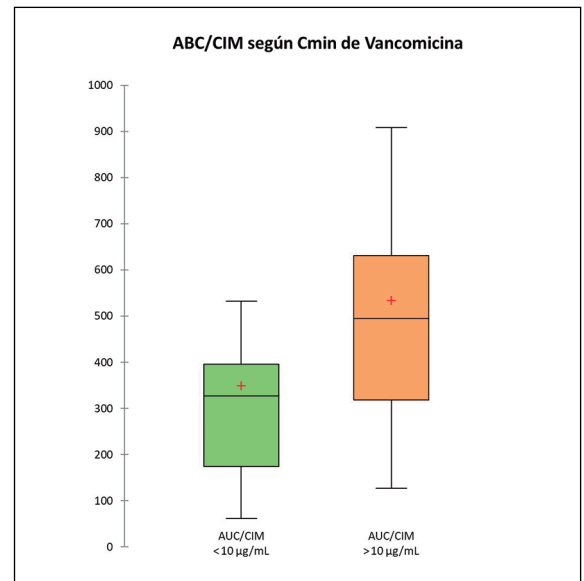


Figura 4. Diagrama de caja con los valores de ABC/CIM alcanzados en dos grupos de pacientes. Las líneas horizontales indican la mediana y los bigotes muestran los cuartiles inferiores y superiores; las cruces indican el valor promedio en cada grupo.

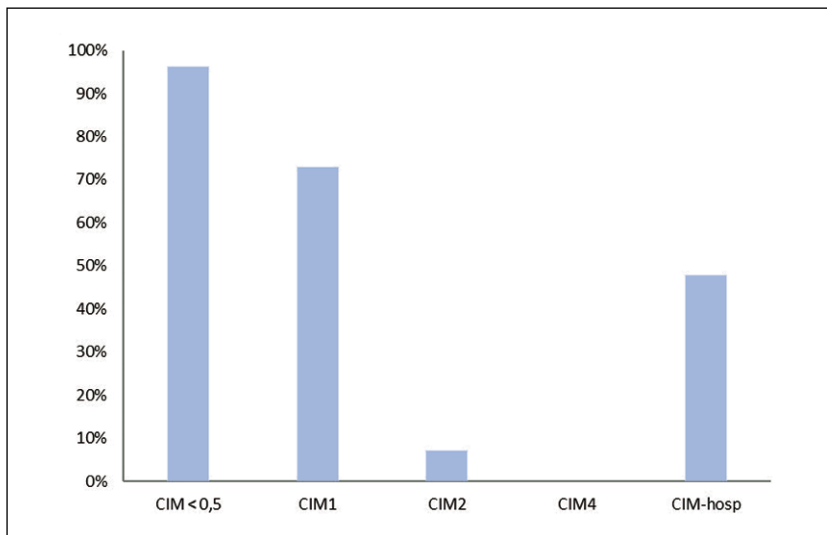


Figura 5. Porcentaje de pacientes que cumplen el objetivo terapéutico de ABC/CIM > 400 µg/h/mL bajo distintos escenarios de CIM. La última columna representa la probabilidad de alcanzar ABC/CIM > 400 µg/h/mL considerando la CIM de la UCIN del Hospital Carlos Van Buren.

Discusión

El presente estudio fue diseñado para evaluar la efectividad de las dosis empíricas de vancomicina actualmente utilizadas en el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus* spp en pacientes neonatos críticamente enfermos en nuestro hospital.

De acuerdo a los resultados encontrados, sólo 51,1% de los pacientes alcanzó concentraciones plasmáticas entre 10-20 µg/mL, consideradas terapéuticas⁴ demostrando que, con la dosis empírica actualmente utilizada, un gran número de neonatos no cumplieron con las concentraciones de C_{min} mínimas recomendadas. Por consiguiente, el actual esquema de dosificación dejó a los pacientes innecesariamente expuestos al potencial riesgo de experimentar, ya sea, un fracaso terapéutico o complicaciones asociadas a los efectos tóxicos de vancomicina. Por otro lado, el posterior análisis FC/FD realizado refuerza este punto y, demostró que se requieren concentraciones plasmáticas sobre 10 µg/mL para lograr valores de ABC/CIM > 400 µg/h/mL cuando CIM ≤ 1 µg/mL.

Estos resultados son consistentes con otros estudios donde se ha demostrado que las dosis empíricas recomendadas por Neofax^{®9} no lograron alcanzar valores ABC/CIM > 400 µg/h/mL^{10,23}, sugiriendo que los actuales métodos de dosificación propuestos por esta guía son inadecuados para lograr la meta FC/FD fijada. Si bien existe creciente información que sugiere que la relación entre ABC/CIM requerida en el RN podría ser inferior a lo actualmente recomendado para el tratamiento de SARM en adultos (debido al predominio de infecciones por SCN en estos pacientes)¹⁶, mientras no exista evidencia suficiente para respaldar esta hipótesis, se debe seguir trabajando con los datos FC/FD extrapolados de la población adulta.

Basados en la información desprendida a partir de

los datos microbiológicos actuales, las simulaciones indican que las dosis utilizadas podrían ser efectivas para aquellos microorganismos susceptibles al tratamiento con vancomicina (valores CIM $\leq 1 \mu\text{g/ml}$); sin embargo, en la mayoría de nuestros pacientes serían necesarias dosis mayores para alcanzar el objetivo terapéutico de ABC/CIM $> 400 \mu\text{g/h/mL}$ en microorganismos resistentes (valores CIM $> 2 \mu\text{g/ml}$). Pese a ello, considerando los hallazgos de la distribución de CIM en nuestra población, menos de la mitad de los casos (47,7%) alcanzaron el objetivo terapéutico, infiriendo entonces que las dosis utilizadas no estarían siendo efectivas en la mayoría de nuestros pacientes. Datos similares fueron encontrados por Padari y cols., donde incluso sólo 40% de la población estudiada logró alcanzar un PTA aún inferior al fijado en este estudio (ABC/CIM $> 300 \mu\text{g/h/mL}$)¹⁰.

El presente trabajo plantea que las dosis empíricas actualmente utilizadas en nuestro centro debieran ser revisadas y ajustadas para poder alcanzar el objetivo terapéutico de ABC/CIM $> 400 \mu\text{g/h/mL}$ en la mayoría de nuestros pacientes. Para ello, es de vital importancia poder continuar este trabajo y seguir monitorizando la terapia de vancomicina hasta lograr encontrar la dosis óptima del medicamento que refleje tanto nuestro escenario microbiológico local como los requerimientos especiales e individuales de cada uno de nuestros pacientes.

Existen limitaciones en este estudio. En primer lugar, no se contrastaron los datos obtenidos con parámetros asociados al éxito clínico de la terapia lo que da pie a cuestionar si los valores ABC/CIM extrapolados de la población adulta son los más apropiados para el tratamiento de infecciones por SCN en el RN. Por otro lado, creemos que se necesitan más datos y un mayor número de pacientes para poder extraer conclusiones

robustas acerca de la idoneidad de las recomendaciones de dosis actuales.

Pese a estas limitaciones, creemos que este estudio representa un aporte a la comunidad médica dado que entrega nueva evidencia nacional del uso de vancomicina en el paciente neonato. Asimismo, el trabajo, que incorpora un enfoque multidisciplinario, expone las ventajas de contar con equipos con formación en el área de la FC y FD que, en otras palabras, se traduce en beneficios directos para el tratamiento de los pacientes, particularmente en áreas críticas.

Conclusiones

Las dosis recomendadas de vancomicina para neonatos actualmente no logran el criterio ABC/CIM $> 400 \mu\text{g/h/mL}$, el que fue conseguido en menos de la mitad de los pacientes evaluados. Se requieren realizar estudios clínicos en esta población que evalúen, en una primera instancia, el criterio FC/FD más apropiado como predictor de éxito clínico en infecciones por SCN en RN y, posteriormente, desarrollar regímenes de dosificación adecuados para lograr el criterio FC/FD definido. Lo anterior delata lo complejo que es el poder dar una recomendación generalizada y plantea la importancia de dosificar vancomicina de forma individualizada en el RN, evaluando por separado los frecuentes cambios en su FC/FD y las variables asociadas a su propia patología, para así lograr la dosis más idónea.

Los autores plantean que la mejor forma de poder acercarse a esta meta es establecer un equipo de trabajo en conjunto con neonatólogos, infectólogos y químicos farmacéuticos que tengan la experticia y conocimientos más acabados en los cambios fisiopatológicos involucrados en pacientes de UCIN.

Referencias bibliográficas

- 1.- Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Mikamo H, Matsuura K, et al. Assessment of optimal initial dosing regimen with vancomycin pharmacokinetics model in very low birth weight neonates. *J Infect Chemother*. 2017; 23 (3): 154-60. doi: 10.1016/j.jiac.2016.11.009.
- 2.- Rivera-Chaparro N D, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg R G. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol*. 2017; 12: 1001-16. doi: 10.2217/fmb-2017-0058.
- 3.- Chen Y, Wu D, Dong M, Zhu Y, Lu J, Li X, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin and ABC-guided dosing in Chinese neonates and young infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74 (7): 921-30. doi: 10.1007/s00228-018-2454-0.
- 4.- Lutsar I, Metsvaht T. Understanding pharmacokinetics /pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23; 201-7. doi: 10.1097/QCO.0b013e328337bb42.
- 5.- de Hoog M, Mouton J W, van den Anker J N. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 417-40. doi: 10.2165/00003088-200443070-00001.
- 6.- Frymoyer A, Stockmann C, Hersh A L, Goswami S, Keizer R J. Individualized empiric vancomycin dosing in neonates using a model-based approach. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8 (2): 97-104. doi: 10.1093/jpids/pix109.
- 7.- Pacifici G M, Allegaert K. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67 (7): 831-7. doi: 10.6061/clinics/2012(07)21.
- 8.- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Heal Pharm* 2009; 66: 82-98. doi: 10.2146/ajhp080434.
- 9.- Young T E, Magnum B. Neofax. 24rd ed. Montvale: Thomas Reuters; 2011.
- 10.- Padari H, Oselin K, Tasa T, Metsvaht T, Lõivukene K, Lutsar I. Coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target? *BMC Pediatr*. 2016; 16 (1): 206. doi: 10.1186/s12887-016-0753-0.
- 11.- Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- infections in adults and children: Executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (3): 285-92. doi: 10.1093/cid/cir034.
- 12.- Dersch-Mills D, Bengry T, Akierman A, Alshaikh B, Yusuf K. Assessment of initial vancomycin dosing in neonates. *Paediatr Child Health* 2014; 19 (6): e30-e34. <https://doi.org/10.1093/pch/19.6.291>.
- 13.- Croes S, Stolck L M. Vancomycin therapeutic guidelines: closer examination of neonatal pharmacokinetics. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (9): 966-967. doi: 10.1093/cid/cir529.
- 14.- Stockmann C, Hersh A L, Roberts J K, Bhongsatiern J, Korgenski E K, Spigarelli M G, et al. Predictive performance of a vancomycin population pharmacokinetic model in neonates. *J Infect Dis Ther.* 2015; 4: 187-98. doi: 10.1007/s40121-015-0067-9.
- 15.- Le J, Bradley J S, Murray W, Romanovski GL, Tran TT, Nguyen N, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: e155-63. doi: 10.1097/INF.0b013e318286378e.
- 16.- Frymoyer A, Hersh L A, El-Komy H M, Gaskari S, Su F, Drover R D, et al. Association between vancomycin trough concentration and AUC in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 6454-61. doi: 10.1128/AAC.03620-14.
- 17.- Frymoyer A, Guglielmo B J, Hersh A L. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant staphylococcal infections. *Pediatric Infect Dis J* 2013; 32 (10): 1077-9. doi: 10.1097/INF.0b013e318299f75c.
- 18.- Le J, Bradley J S, Murray W, Romanowski G L, Tran T T, Nguyen N, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatric Infect Dis J* 2013; 32(4): e155-63. doi: 10.1097/INF.0b013e318286378e.
- 19.- Acuña C, Morales J, Castillo C, Torres J P. Farmacocinética de vancomicina en niños hospitalizados en una unidad de paciente crítico. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (6): 585-90. doi: 10.4067/S0716-10182013000600001.
- 20.- Turner R B, Kojiro K, Shephard E A, Won R, Chang E, Chan D, et al. Review and validation of Bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area under the curve in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2018; 38 (12): 1174-83. doi: 10.1002/phar.2191.
- 21.- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: a consensus review of the American Society of Health- System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66 (1): 82-98. doi: 10.2146/ajhp080434.
- 22.- Fenghua Zuo, Jun Li, Xiaoyong Sun. Exploring population pharmacokinetic modeling with resampling visualization. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 585687. doi: 10.1155/2014/585687.
- 23.- Li Z, Liu Y, Jiao Z, Qiu G, Huang J, Xiao Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese ICU neonates: initial dosage recommendations. *Front. Pharmacol* 2018; 9: 603. doi: 10.3389/fphar.2018.00603.