



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA [] Facultat de Farmàcia

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Programa de doctorado en Biomedicina y Farmacia

**APORTACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN
FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA
A LA CALIDAD FARMACOTERAPÉUTICA
Y SEGURIDAD DEL PACIENTE
NEONATO PREMATURO**

Memoria que, para optar al
Grado de Doctor en Farmacia, presenta:

María Élide Vila Torres

Valencia, Octubre 2014



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA () Facultat de Farmàcia

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Programa de doctorado en Biomedicina y Farmacia

Las que suscriben, Dña Matilde Merino Sanjuán, Catedrática de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia y Dña Begoña Porta Oltra, Doctora en Farmacia y Especialista de Farmacia Hospitalaria del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia,

CERTIFICAN:

Que la memoria de Tesis Doctoral realizada por María Élide Vila Torres y que lleva por título “Aportación de la monitorización farmacocinética de vancomicina a la calidad farmacoterapéutica y seguridad del paciente neonato prematuro”, ha sido realizada bajo la dirección compartida de las mismas y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación, juicio y calificación.

Lo que suscriben, en Valencia, 20 de Octubre de 2014

Matilde Merino Sanjuán

Begoña Porta Oltra

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer primeramente a las doctoras Dra. Matilde Merino Sanjuán y Dra. Begoña Porta Oltra su gran ayuda y dedicación en la dirección de esta tesis doctoral.

A todos los profesionales del Hospital General Universitario de Ciudad Real que de un modo u otro han colaborado en la realización de este trabajo, principalmente al Dr. Jesús Cecilio López-Menchero del Servicio de Neonatología por compartir conmigo sus conocimientos y experiencia clínica. A Teresa Figueroa García del Servicio de Otorrinolaringología y a María Soledad Illescas del Servicio de Microbiología Clínica, por su colaboración en la obtención de datos. A Cinta Cumbreiras del Servicio de Archivo y Documentación Clínica por permitirme el acceso a todas esas historias en papel que he necesitado en esta nueva era digital. Al Servicio de Neonatología, facultativos y enfermeras, por su colaboración en la monitorización farmacocinética de vancomicina.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia, en especial a Carmen Encinas Barrios por darme la oportunidad de desempeñar mi labor diaria en el campo de la Farmacocinética Clínica lo que ha hecho posible el desarrollo de esta tesis doctoral. A los farmacéuticos, adjuntos y residentes, por su colaboración en el día a día de la Unidad de Farmacocinética Clínica.

Finalmente quiero dedicar este trabajo a mi familia, a mis padres, hermanas y muy especialmente a Juanma, por todo su apoyo y comprensión durante este tiempo.

Muchas gracias a todos.

ABREVIATURAS

Título abreviado: Monitorización farmacocinética de vancomicina en el paciente neonato prematuro.

Ab: anticuerpo específico del analito
ADME: Absorción; Distribución, Metabolismo, y Excreción de los fármacos
AKIN: Acute Kidney Injure Network
AMX: amoxicilina-clavulánico
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARN: ácido ribonucleico
AUC_{24h}: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de fármaco-tiempo
CL: aclaramiento plasmático del fármaco
ClCr: aclaramiento de creatinina
CLM: Castilla La Mancha
CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}: concentración plasmática máxima
CMI: concentración mínima inhibitoria
C_{min} o C_{valle}: concentración plasmática mínima
Cp: concentración plasmática
CPAP: presión positiva continua en la vía aérea
Cr: creatinina sérica
CRIB: Clinical Risk Index for Babies
CV: coeficiente de variación
Da: dopamina
DAP: ductus arterioso persistente
DL50: dosis letal 50%
ECMO: membranas de oxigenación extracorpórea
EE: estado estacionario
EG: edad gestacional
EGB: estreptococo del grupo B
EPA: efecto post-antibiótico
EPC: edad postconcepcional
EPN: edad postnatal
ERM: media del error relativo de predicción
EUCAST: European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing
FC: frecuencia cardiaca
FiO₂: fracción inspirada de oxígeno
FLP: fármaco ligado a partículas
FR: frecuencia respiratoria

GISA: glycopeptide-intermediate *S. aureus*
HGUCR: Hospital General Universitario de Ciudad Real
hVISA: heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*
IgG: inmunoglobulina G
INE: Instituto Nacional de Estadística
IT: intervalo terapéutico de concentraciones plasmáticas
ITU: infección del tracto urinario
min: minuto
OAET: otoemisiones acústicas evocadas transitorias
PBP: penicillin-bindings proteins
PC: perímetro cefálico
PCR: proteína C reactiva
PCO₂ mmHg: presión de dióxido carbono
Pdet: peso el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina
PEATC: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral
PEG: pequeño para la edad gestacional
PK/PD: farmacocinéticos y farmacodinámicos
Pnac: peso al nacimiento
PO₂ mmHg: presión de oxígeno
PRISM: Pediatric Risk of Mortality
REA: reanimación cardiopulmonar
RECM: raíz cuadrada del error cuadrático medio
RIFLE: Risk of renal dysfunction; Injury to the kidney; Failure of kidney function; Loss of kidney function; End-stage kidney disease
RN: Recién nacido
SAMR: *S.aureus* met icilin-resistente
SC: superficie corporal
SCN: Estafilococo Coagulasa Negativo
sem: semanas
SNAP: Score for Neonatal Acute Physiology
SNAPPE: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension
SNC: sistema nervioso central
SPI: espirolactona
SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
t_{1/2}: semivida de eliminación
T_{max}: tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima
UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Vd: volumen de distribución
VFG: velocidad de filtración glomerular
VISA: vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	15
2. OBJETIVOS	19
3. ANTECEDENTES	23
3.1 RECIÉN NACIDO PREMATURO	25
3.1.1 DEFINICIÓN	25
3.1.2 FISIOPATOLOGÍA	27
3.1.3 GRAVEDAD Y RIESGO DE MORTALIDAD	34
3.1.4 SEGUIMIENTO AUDITIVO	39
3.2 SEPSIS NEONATAL	43
3.2.1 DEFINICIÓN	43
3.2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	47
3.2.3 DIAGNÓSTICO	48
3.3 VANCOMICINA EN LA POBLACIÓN NEONATAL	52
3.3.1 MECANISMO DE ACCIÓN Y ESPECTRO. RESISTENCIAS	52
3.3.2 EFICACIA CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA	57
3.3.3 FARMACOCINÉTICA	60
3.3.4 TOXICIDAD	67
3.3.5 DOSIFICACIÓN: DOSIS E INTERVALO	74
3.3.6 MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA	83
3.3.7 ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS INTRAVENOSOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES	88
4. MATERIAL Y MÉTODOS	91
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	93
4.1.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	93
4.1.2 GRUPO CONTROL	94
4.1.3 GRUPO INTERVENCIÓN	95
4.1.4 INTERVENCIÓN	96
4.1.5 TRATAMIENTO	98
4.1.6 VARIABLES ESTUDIADAS	101
4.1.7 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	112
4.2 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO	114
4.2.1 EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE	114
4.2.2 TÉCNICA ANALÍTICA	115
4.2.3 SELECCIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL	116

4.2.4 ESTIMACIÓN BAYESIANA DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES	
118	
4.2.5 DISEÑO DEL NOMOGRAMA DE DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA	120
4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	122
4.3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	122
4.3.2 COMPARACIÓN DE MEDIAS	122
4.3.3 COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS	125
4.3.4 CORRELACIÓN	125
4.3.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	126
4.3.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	127
4.3.7 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN: RIESGO RELATIVO	128
5. RESULTADOS	131
<hr/>	
5.1 PACIENTES Y TRATAMIENTO	133
5.1.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	133
5.1.2 TRATAMIENTO	147
5.2 CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE VANCOMICINA	155
5.3 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO	162
5.3.1 SELECCIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL	162
5.3.2 DISEÑO DEL NOMOGRAMA DE DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA	165
5.4 VARIABLES DE RESULTADO	173
5.4.1 VARIABLES RELACIONADAS CON LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	173
5.4.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO	178
5.4.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS VALLE DE VANCOMICINA	182
6. DISCUSIÓN	187
<hr/>	
6.1 PACIENTES Y TRATAMIENTO	191
6.1.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	191
6.1.2 TRATAMIENTO	202
6.2 CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE VANCOMICINA	207
6.3 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO	209
6.3.1 SELECCIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL	209
6.3.2 DISEÑO DEL NOMOGRAMA DE DOSIFICACIÓN INICIAL DE VANCOMICINA	211
6.4 VARIABLES DE RESULTADO	216
6.4.1 VARIABLES RELACIONADAS CON LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	216
6.4.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO	218

6.4.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS VALLE DE VANCOMICINA	221
7. CONCLUSIONES	225
BIBLIOGRAFÍA	231
ANEXOS	257
ANEXO-1. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS DE VANCOMICINA EN NEONATOS	259
ANEXO-2. REGIMENES DE DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA EN NEONATOS	261
ANEXO-3. PROTOCOLO DE DETECCIÓN PRECOZ DE HIPOACUSIA NEONATAL	265
ANEXO-4. CONSENTIMIENTO INFORMADO UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES	267
ANEXO-5. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CENTRO	269

1. INTRODUCCIÓN

Vancomicina es un antibiótico utilizado con gran frecuencia en pacientes neonatos prematuros ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINs). La elevada variabilidad en los parámetros farmacocinéticos en este grupo de población representa la mayor barrera en el desarrollo y en la optimización de regímenes de dosificación. Esta situación favorece el desarrollo de diversas recomendaciones basadas en modelos farmacocinéticos poblacionales y nomogramas de dosificación, que consideran, para el cálculo de la dosis, una gran variedad de parámetros biométricos, entre otros la edad postconcepcional, postnatal o el peso de los pacientes. Sin embargo, ninguna de las recomendaciones propuestas hasta el momento representa un estándar de práctica asistencial debido, en parte, a que en los pacientes neonatos prematuros la relación entre la eficacia (efecto bactericida) o el desarrollo de toxicidad (ótica y/o renal) y los parámetros farmacocinéticos de exposición del fármaco es poco conocida. Algunos estudios han relacionado la obtención de concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) elevadas con el desarrollo de una mayor toxicidad y la persistencia de concentraciones plasmáticas mínimas (C_{min}) inferiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo causante de la infección, con el fracaso terapéutico. Por ello, se considera que el ajuste posológico mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas es un método apropiado para mejorar la efectividad y seguridad del tratamiento con este fármaco en pacientes neonatos.

Actualmente, en la UCIN del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR) la selección de la pauta posológica de vancomicina se realiza mediante la aplicación de un nomograma propuesto en el manual Neofax® (Young, 2007), diseñado para alcanzar una C_{min} comprendida entre 5 y 10 mcg/ml y una C_{max} comprendida entre 20 y 40 mcg/ml. Es de resaltar que esta pauta difiere de las actuales recomendaciones para la población de adultos (Rybak, 2009). Las variables biométricas utilizadas en el nomograma propuesto

por Neofax® son la edad postconcepcional y la edad postnatal del neonato. Sin embargo, la experiencia clínica ha puesto de relieve que tras la administración de las dosis iniciales del antibiótico, calculadas con ayuda de este nomograma, las concentraciones plasmáticas del fármaco incluidas en el intervalo terapéutico deseado se alcanzan únicamente entre el 20 y el 45% de las muestras analizadas. En el marco de la calidad asistencial estos valores no pueden considerarse aceptables y exigen la introducción de criterios de modificación en el procedimiento de selección de dosis utilizado para la individualización posológica de este antibiótico en pacientes neonatos. Por ello, en esta Memoria se ha estudiado el beneficio clínico que aporta un mejor conocimiento del comportamiento farmacocinético de vancomicina en la selección de la pauta de administración de vancomicina a los pacientes neonatos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales o Unidad Neonatal del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de esta Memoria son:

Objetivo Principal: Evaluar el impacto clínico, en términos de efectividad y seguridad, de la individualización posológica de vancomicina en neonatos prematuros mediante la monitorización farmacocinética de la concentración plasmática mínima de antibiótico.

Objetivos secundarios

- Validar un modelo farmacostatístico de vancomicina para la individualización posológica de vancomicina en pacientes neonatos prematuros con el programa informático PKS® (Abbott).
- Proponer un nomograma de dosificación de vancomicina que permita seleccionar la dosis inicial del fármaco en pacientes neonatos prematuros para alcanzar rápidamente las concentraciones plasmáticas objetivo.
- Establecer el intervalo terapéutico óptimo de concentraciones plasmáticas mínimas de vancomicina en la población pacientes neonatos prematuros con sepsis, confirmada o presunta, ingresados en el Hospital General Universitario de Ciudad Real.

3. ANTECEDENTES

3.1 RECIÉN NACIDO PREMATURO

3.1.1 Definición

Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación. La mayor parte de la morbilidad afecta a los recién nacidos ‘muy pretérminos’, cuya edad gestacional es inferior a 32 semanas, y especialmente a los ‘pretérminos extremos’ que son los nacidos antes de la semana 28 de edad gestacional (Rellan, 2008).

La dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional ha justificado el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia para clasificar al neonato. Así, se considera como ‘bajo peso al nacimiento’ el inferior a 2500 gramos y los subgrupos de ‘muy bajo peso al nacimiento’ a los de peso inferior a 1500 gramos y de ‘extremado bajo peso’ al inferior a 1000 gramos.

Al establecer la relación entre los parámetros peso y edad gestacional queda reflejado el grado de madurez y de crecimiento intrauterino y se puede subdividir a la población de pretérminos en peso elevado, adecuado o bajo para su edad gestacional, situación que condiciona la probabilidad de una determinada morbilidad postnatal. Se ha asociado a los prematuros de menos de 27 semanas de gestación con un peso al nacimiento inferior a 2 desviaciones estándar de la media con el pronóstico menos favorable en cuanto a complicaciones agudas y crónicas (Papageorgiou, 2001).

Se define ‘pequeño para la edad gestacional’ (PEG) al recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar (percentil 3) por

debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional (Paisán, 2008).

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año nacen 15 millones de bebés prematuros en el mundo y de estos 1,1 millones mueren por complicaciones. En España la tasa de nacimientos prematuros en 2010 fue del 7,6 por cada 100 nacimientos lo que sitúa a este país entre los de menor riesgo de prematuridad (Blencowe, 2012). Más del 80% de estos nacimientos prematuros ocurren entre la semana 32 y la semana 36 de gestación (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Estadísticas de nacimientos prematuros en España 2011-2012 (fuente: INE)

Grupo	2011		2012	
	N	%	N	%
Recién nacidos (RN) totales	471.999	100	454.648	100
RN 32-36 semanas	25.885	5,8	25.493	5,6
RN 28-31 semanas	2.982	0,6	2.671	0,6
RN < 28 semanas	1.105	0,2	958	0,2

El Hospital General Universitario de Ciudad Real – hospital de tercer nivel-cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales que comenzó a funcionar en el año 2006 y dispone de personal y equipamiento para dar soporte vital continuo y cuidados adecuados a recién nacidos de riesgo extremo de acuerdo con los estándares asistenciales establecidos por el Comité de Estándares y la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología (Rite, 2013).

3.1.2 Fisiopatología

Las manifestaciones clínicas del recién nacido prematuro son las derivadas de la combinación **inmadurez-hipoxia**, ocasionadas por el acortamiento gestacional y la ineficacia de la adaptación respiratoria postnatal que se desarrolla tras la supresión de la oxigenación transplacentaria.

Entre las enfermedades más prevalentes a corto y largo plazo que se desarrollan en el recién nacido prematuro se encuentran:

Respiratorias: Es la primera causa de morbi-mortalidad del prematuro. La inmadurez del recién nacido prematuro afecta a todas las estructuras del pulmón, a las de la pared torácica (esqueleto y musculatura) y al control del proceso respiratorio por el sistema nervioso central comprometiendo la función pulmonar. Las principales manifestaciones clínicas son el distrés respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de la membrana hialina, presente en un 60% de los recién nacidos prematuros con edad gestacional inferior a 30 semanas (Salcedo, 2006), seguida de la apnea del pretérmino y la displasia broncopulmonar en secuencia cronológica de aparición. Otras alteraciones que se pueden manifestar durante la evolución son: neumotórax, hipertensión pulmonar, atelectasia, enfisema intersticial, neumatocele, edema de pulmón, neumonías infecciosas o espirativas, etc. El uso de corticoides prenatales, surfactante exógeno, cafeína y oxigenoterapia son los tratamientos más actuales que han permitido mejorar el pronóstico de los recién nacidos pretérminos.

Neurológicas: La inmadurez del sistema nervioso central (SNC) está caracterizada principalmente por la fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal situada en la zona subventricular. La susceptibilidad a la hipoxia, a los cambios de la osmolaridad y tensionales, hacen que el sangrado a

nivel subependimario sea frecuente con la producción de la hemorragia intraventricular y su forma más grave de infarto hemorrágico. Su frecuencia en prematuros pretérmino con peso inferior a 750 gramos supera el 50%, mientras que desciende hasta un 10% en los prematuros pretérmino de peso superior a 1250 gramos (Rellan, 2008).

La permeabilidad aumentada de la barrera hematoencefálica puede producir kernicterus con cifras de bilirrubinemia relativamente bajas.

Oftálmicas: La detención de la vascularización de la retina y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos es la causa de la retinopatía del prematuro pretérmino antes conocida como fibroplasia retrolental.

Cardiovasculares: La incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener un tono vascular adecuado además de otros factores como la hipovolemia, la sepsis y/o disfunción cardíaca pueden dar lugar a hipotensión arterial. Su tratamiento incluye la utilización de drogas vasoactivas (dobutamina, dopamina, etc.).

El ductus arterioso persistente (DAP) es otra manifestación clínica prevalente en los prematuro pretérmino debida a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda-derecha se establezca precozmente. Entre los fármacos utilizados para su tratamiento están la indometacina y el ibuprofeno, ambos administrados por vía intravenosa.

Gastrointestinales: La enterocolitis necrotizante es la más importante. Es una enfermedad inflamatoria aguda que afecta al intestino delgado y grueso y puede derivar en necrosis intestinal diseminada y septicemia. En su patogenia intervienen factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos.

Inmunológicas: El sistema inmune (humoral y celular) es incompetente, con un paso transplacentario de IgG materna reducido y unos mecanismos celulares inmunes inmaduros, por lo que es incapaz de limitar la infección a un territorio orgánico haciendo que la infección neonatal sea sinónimo de sepsis con focos secundarios que comprometen el pronóstico como es la meningitis neonatal.

Hematológicas: El descenso progresivo de los hematíes por la hemólisis fisiológica y las extracciones hemáticas repetidas, además de un componente hiporregenerativo medular, son la causa de la anemia del prematuro. El uso de eritropoyetina y suplementos férricos consiguen disminuir el número de transfusiones necesarias. La serie blanca es muy variable y sus alteraciones no son muy específicas; tanto leucopenia como leucocitosis pueden estar relacionadas con infección neonatal. La plaquetopenia evolutiva se asocia a la sepsis y puede ser signo precoz de candidemia.

Metabólicas: Hipotermia secundaria a una termorregulación deficiente por el metabolismo basal bajo con escasa producción de calor, baja reserva de grasa corporal, aumento de la superficie cutánea relativa y deficiente control vasomotor. Además persiste un metabolismo hidrosalino alterado que incrementa las necesidades hídricas del prematuro. Esto es debido a que el 80% del peso corporal del prematuro es agua y es portador de un sistema renal inmaduro que le impide la reabsorción correcta del sodio y agua filtrada, excreción de hidrógenos ácidos y un correcto equilibrio calcio-fósforo.

Endocrinas: las glándulas endocrinas (tiroides, suprarrenal, hipófisis, desarrollo gonadal...) se encuentran en estadios madurativos incompletos lo que se asocia a una repercusión clínica variable.

La **inmadurez de los órganos de eliminación**, ineficiencia de la función renal y menor capacidad de metabolización hepática, hace que el aclaramiento de los fármacos en el neonato sea menor que en el adulto.

La maduración de la función renal empieza durante la organogénesis fetal y se completa en la infancia temprana. La nefrogénesis empieza en la novena semana de gestación y se completa en la semana 34, seguido de cambios posnatales en el flujo renal. La vida extrauterina impone una serie de cambios funcionales al riñón del recién nacido que determinan un rápido incremento de la velocidad de filtración glomerular (VFG), la cual se duplica en la segunda semana de vida en el recién nacido a término y en menor medida en el recién nacido prematuro (Olavarría, 1990). Existe una relación directa entre VFG y edad gestacional, de modo que cuanto más inmaduro es el neonato, menor es su VFG. Así, la VFG es aproximadamente de 2-4 ml/min/1,73 m² en los neonatos a término y este valor se reduce a valores comprendidos entre 0,6 y 0,8 ml/min/1,73 m² en los recién nacidos prematuros; aumentando rápidamente en las dos primeras semanas de vida hasta unos 70 ml/min/1,73m² en los neonatos a término y hasta 20 ml/min/1,73 m² en los neonatos prematuros (Bartelink, 2006). Además de la edad, con la maduración de la VFG se ha relacionado el ser pequeño para la edad gestacional, ya que tiene un efecto negativo sobre el peso normalizado del riñón, el número de nefronas, la VFG y la función tubular durante el período perinatal (Allegaert, 2007). La maduración de esta función tubular tiene lugar acerca del año de edad, siendo la secreción tubular reducida al nacimiento, y en los neonatos prematuros limitada.

El aclaramiento hepático está determinado por el flujo sanguíneo, el metabolismo y los sistemas de transporte hepáticos. El nacimiento supone un cambio drástico en la circulación sanguínea hepática así como en la presión de oxígeno hepático lo que conlleva modificaciones importantes de la función

hepática durante el período inmediato al parto. En el recién nacido tanto las enzimas metabolizadoras de la Fase-I (oxidación) como las de la Fase-II (conjugación) están inmaduras. El desarrollo de las enzimas metabolizadoras de fármacos varía ampliamente entre los neonatos y podría retrasarse en neonatos prematuros. Estudios *in vitro* han mostrado una elevada cantidad y actividad de enzimas de la Fase-I y Fase-II a los 2 meses de edad y después del primer año de vida las enzimas hepáticas han madurado (Bartelink, 2006). Esto implica que el metabolismo de un mismo fármaco en adultos y en neonatos sea muy diferente. Un ejemplo de ello lo constituye el propofol, fármaco altamente liposoluble, cuyo aclaramiento depende del metabolismo hepático y la posterior eliminación renal de su metabolito conjugado. En el adulto, el metabolismo hepático por hidroxilación mediante diferentes isoformas del citocromo (principalmente el CYP2B6) se sitúa en torno al 22% y la glucuronización constituye la vía mayoritaria de eliminación (77%); sin embargo, en el neonato la hidroxilación contribuye en un 65% y la glucuronización tan solo en un 34% (Allegaert, 2014).

Otras características fisiológicas de los neonatos condicionan la distribución de los medicamentos y por tanto su farmacocinética. El neonato prematuro tiene una proporción de agua corporal (85%) mayor que el neonato a término (75%) o que el adulto (65%), por lo que en pacientes neonatos prematuros el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, que se unen en baja proporción a las proteínas plasmáticas, será mayor necesitando dosis de choque más elevadas por unidad de peso para alcanzar las concentraciones plasmáticas deseadas. Por el contrario, en neonatos prematuros la proporción de grasa corporal es más baja (3%) que en neonatos a término (12%) o en niños de un año de edad (30%).

Asimismo, la concentración de proteínas plasmáticas (albúmina, α 1-glicoproteína) en neonatos prematuros es inferior que en neonatos a término; por ello, aquellos fármacos que se unen en elevada proporción a las proteínas

plasmáticas presentaran en este grupo de población una fracción de fármaco libre mayor.

En la Figura 3.1 se muestran los cambios fisiológicos de los principales órganos y sistemas durante el desarrollo del niño que originan las principales diferencias observadas entre la población infantil y la población adulta en las fases de distribución y eliminación de los fármacos.

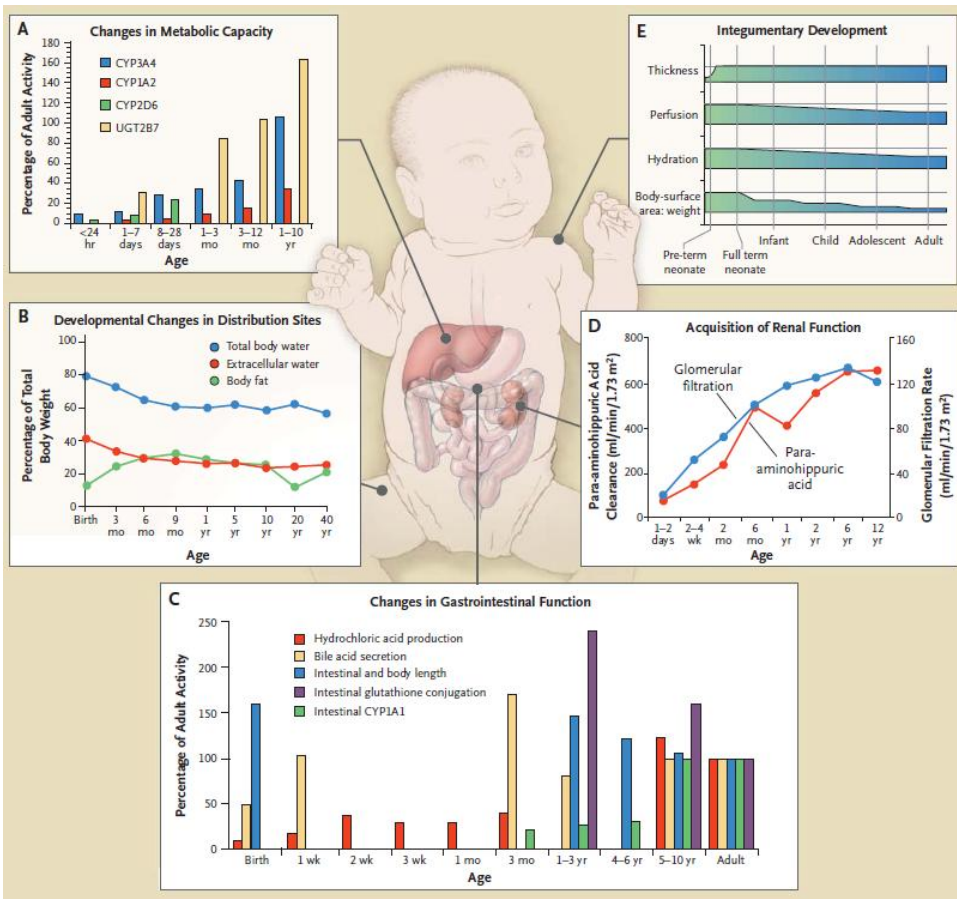


Figura.3.1. Factores fisiológicos que modifican la distribución y eliminación de los fármacos de acuerdo con la edad (lactantes, niños y adolescentes) (Kearns, 2003)

Desde la perspectiva farmacológica, la amplia variabilidad inter e intraindividual en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, observada en las edades más tempranas de la vida, es el resultado derivado de una maduración fisiológica rápida de los órganos implicados en cada uno de los procesos. En la Tabla 3.2 se presenta un ejemplo del impacto de las características específicas de esta población en la farmacocinética de determinados fármacos.

Tabla 3.2. Impacto de la fisiología neonatal sobre los procesos ADME de algunos fármacos administrados habitualmente en neonatos (Allegaert, 2014)

Principio activo	Farmacocinética	Consecuencia
Antiséptico yodado	Piel más permeable, mayor superficie piel *Kg ⁻¹	Mayor absorción que podría suprimir la función tiroidea
Agentes inhalados	Mayor proporción ventilación alveolar/capacidad residual funcional	Entrada más rápida
Cefazolina	Menor unión a proteínas que resulta en una mayor distribución	Menor C _{max}
	Menor filtración glomerular	Menor aclaramiento que prolonga el efecto bactericida
Bupivacaina	Menor capacidad de unión a proteínas	Mayor proporción de fármaco libre y riesgo de efectos adversos
	Menor aclaramiento	Acumulación durante la administración continua
Propofol	Lipófilo, menor volumen de distribución	C _{max} menor, redistribución más limitada
	Aclaramiento hepático por glucuronización	Acumulación durante la administración continua o repetida
Paracetamol	Hidrosoluble, mayor volumen de distribución	Menor C _{max} , menos analgesia
	Aclaramiento hepático por glucuronización	Acumulación durante la administración continua o repetida
Midazolam	Conversión a metabolito 1-hidroxi y aclaramiento del mismo es lento	Metabolito con efecto sedante también, prolonga la sedación
EMLA crema	Piel más permeable, mayor superficie piel *Kg ⁻¹	Mayor absorción, aumenta riesgo de metahemoglobinemia
ADME: Absorción; Distribución, Metabolismo, y Excreción de los fármacos; C _{max} : concentración plasmática máxima. EMLA crema: prilocaína más lidocaína en crema.		

3.1.3 Gravedad y riesgo de mortalidad

En Neonatología se dispone de algunas escalas de gravedad validadas por distintas sociedades profesionales. Entre ellas la escala Clinical Risk Index for Babies (CRIB), el Score for Neonatal Acute Physiology/Perinatal Extension (SNAP/SNAPPE) o las más recientes derivadas de las anteriores SNAP-II, SNAPPE-II y CRIB-II. Estos índices, equiparables a la puntuación APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) en adultos y a la puntuación PRISM (Pediatric Risk of Mortality) en niños, son útiles para valorar el riesgo inicial de mortalidad del neonato al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Ferrara, 1998).

La escala SNAP está basada en la fisiología de los distintos órganos y sistemas, recoge 28 ítems y valora el estado clínico en las primeras 24 horas desde el nacimiento; su ampliación SNAPPE añade tres variables más: peso al nacimiento, Apgar a los cinco minutos y si es pequeño para su edad gestacional. Sus versiones simplificadas reducen considerablemente el número de variables evaluables, seis para SNAP-II y nueve para SNAPPE-II, y realizan la valoración en las primeras 12 horas de vida.

La escala CRIB utiliza seis factores predictores de mortalidad, y se basa específicamente en las condiciones respiratorias en las primeras 12 horas de vida. Esta escala considera la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) como una variable fisiológica cuando realmente puede existir variabilidad entre los neonatólogos en cuanto a las necesidades de oxígeno para cada paciente. Por ello, con posterioridad, se ha publicado la escala CRIB-II (Parry, 2003) simplificada a cinco ítems (peso al nacimiento, edad gestacional, sexo, exceso de bases y temperatura al ingreso) con el objetivo de evitar los posibles sesgos

derivados del tratamiento con oxígeno instaurado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de forma temprana.

Al comparar la capacidad discriminatoria de las escalas CRIB, CRIB-II y SNAPPE-II en neonatos de ‘muy bajo peso’ se ha observado que las escalas CRIB y CRIB-II son superiores (Gagliardi, 2004). A su vez, la escala CRIB-II además de disponer de actualizaciones electrónicas destaca por ser de fácil y rápida aplicación.

En las Tablas 3.3, 3.4 y Figura 3.2 se muestran las variables y puntuaciones que integran el cálculo de dichos índices de gravedad.

Tabla 3.3. Test de Clinical Risk Index for Babies (CRIB).

VARIABLE	CRITERIOS	PUNTUACIÓN
Peso al nacer (g)	> 1.350	0
	851 - 1.350	1
	701 - 850	4
	< 700	7
Edad gestacional (semanas)	> 24	0
	< 24	1
Malformaciones congénitas	Ninguna	0
	Sin riesgo de vida agudo	1
	Con riesgo de vida(*)	3
Máximo exceso de base (en las 1 ^{as} 12h)	> -7	0
	-7 a -9,9	1
	- 10 a - 14,9	2
	< - 15	3
FiO ₂ mínima a las 12h	< 0,4	0
	0,41 a 0,6	2
	0,61 a 0,9	3
	0,91 a 1	4
FiO ₂ máxima primeras 12h	< 0,4	0
	0,41 a 0,8	1
	0,81 a 0,9	3
	0,91 a 1	5
(*)Excluidas las malformaciones inevitablemente letales		
Puntuación total de 0 a 23.		

Tabla 3.4. Test Score for Neonatal Acute Physiology/Perinatal Extension (SNAP/SNAPPE)

VARIABLE	PUNTUACIÓN		
	1	3	5
<i>Presión arterial media (mm Hg)</i>			
Sistólica	66-80	81-100	>100
Diastólica	30-35	20-29	<20
<i>Frecuencia cardiaca</i>			
Alta	180-200	201-250	>250
Baja	80-90	40-79	<40
Frecuencia respiratoria	60-100	>100	-
Temperatura (°C)	>35,5	33,3-35,5	<33,3
PO ₂ mmHg	50-65	30-50	<30
Razón PO ₂ /FiO ₂	2,5-3,5	0,3-2,49	<0,3
PCO ₂ mmHg	50-65	66-90	>90
Índice de oxigenación	0,07-0,20	0,21-0,40	>0,40
<i>Hematocrito (%)</i>			
Alto	66-70	>70	-
Bajo	30-35	20-29	<20
Recuento de blancos (x10 ³)	2,0-5,0	<2,0	-
Relación inmaduros/total	>0,21	-	-
Recuento absoluto neutrófilos	500-999	<500	-
Recuento plaquetas (x10 ³)	30-100	0-29	-
Urea plasmática (mg/dl)	40-80	>80	-
Creatinina (mg/dl)	1,2-2,4	2,5-4,0	>4,0
Gasto urinario (ml/Kg/h)	0,5-0,9	0,1-0,49	<0,1
<i>Bilirrubina indirecta (mg/dl)</i>			
Peso nacimiento >2Kg	15-20	>20	-
Peso nacimiento <2Kg	5-10	>10	-
Bilirrubina directa (mg/dl)	>2	-	-
<i>Sodio (MEq/L)</i>			
Alto	150-160	161-180	>180
Bajo	120-130	<120	-
<i>Potasio (MEq/L)</i>			
Alto	6,6-7,5	7,6-9,0	>9,0
Bajo	2,0-2,9	<2,0	-
<i>Calcio ionizado (mg/dl)</i>			
Alto	>1,4	-	-
Bajo	5,0-6,9	<5,0	-
<i>Glucosa (mg/dl)</i>			
Alto	150-250	>250	-
Bajo	30-40	<30	-
<i>Bicarbonato sérico (MEq/L)</i>			
Alto	>33	-	-
Bajo	11-15	<10	-
pH sérico	7,20-7,30	7,10-7,19	<7,10
Convulsiones	Única	Múltiples	-

Apnea Guayacol en heces	Responde Positivo	No responde -	Completa -
	5	10	30
<i>Perinatal Extension</i>			
Peso al nacimiento (g)		750-999	<749
Apgar 5 minutos		<7	
Pequeño para la EG	<P5		
SNAP: Puntuación total de 0 a 124. SNAPPE: adiciona 45 puntos. P: Percentil			

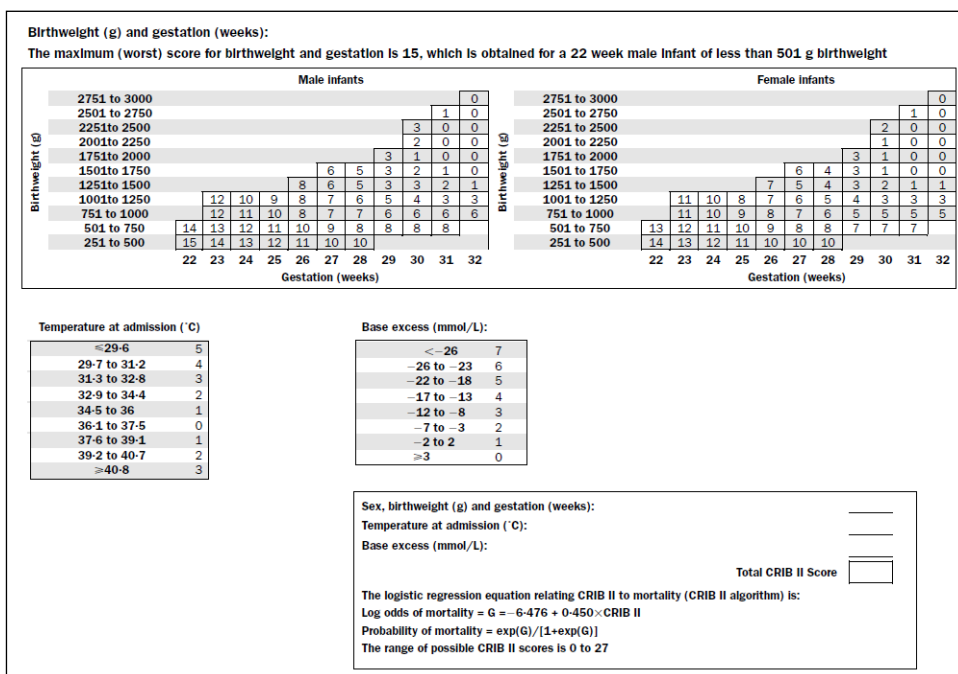


Figura.3.2. Test de Clinical Risk Index for Babies-II (CRIB-II) (Parry, 2003)

Otro índice ampliamente conocido en Neonatología que mide el estado de salud del recién nacido y evalúa la necesidad o no de reanimación por asfixia neonatal en los primeros minutos de vida (1º y 5º minuto) es el Test de Apgar (Tabla 3.5). Se sabe que cuanto menor es la edad gestacional del neonato menor es la puntuación obtenida en este test. Además está demostrado que a menor

puntuación del test existe una menor probabilidad de supervivencia del recién nacido.

La necesidad de reanimación cardiopulmonar es de aproximadamente un 6% en los recién nacidos y hasta un 80% en los neonatos prematuros. En un número elevado de niños se consigue una adecuada reanimación aplicando procedimientos sencillos, ya que únicamente en un 2% de los casos se requieren métodos de intubación endotraqueal y en menor porcentaje la administración de fármacos y/o líquidos (Iriondo, 2008). En la reanimación del recién nacido prematuro además de realizar las medidas habituales (evitar la hipotermia, monitorizar la oximetría de pulso, posicionar, aspirar boca y fosas nasales, estimular suavemente), se deben evaluar otros parámetros del paciente como son la frecuencia cardiaca, la saturación de hemoglobina o color y la respiración.

Tabla 3.5. Test de Apgar Neonatal.

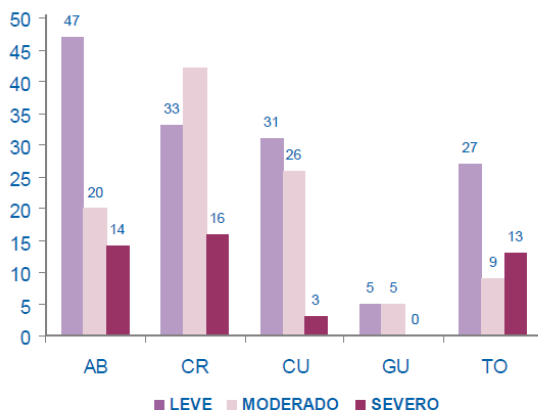
VARIABLE	CRITERIOS	PUNTUACIÓN
Ritmo cardíaco	Ausencia de ritmo cardíaco	0
	Ritmo lento (100 latidos/min)	1
	Ritmo adecuado (> 100 latidos/min)	2
Respiración	No respira	0
	Llanto débil, respiración irregular	1
	Llanto fuerte	2
Tono muscular	Flojo, flácido	0
	Algo de flexibilidad o doblez	1
	Movimiento activo	2
Respuesta ante a estímulos	Ninguna respuesta	0
	Mueca	1
	Llanto o retraimiento vigoroso	2
Color	Pálido o azul	0
	Color del cuerpo normal pero extremidades azules	1
	Color normal	2

Puntuación total de 0 a 10 (≥ 8 : bebé en buenas condiciones; 5-7: pueden ser necesarias algunas maniobras para ayudarlo a respirar; ≤ 4 : Asfixia Severa. Necesita maniobras de reanimación o resucitación). Si la puntuación total se mantiene inferior a 3 se recomienda realizarlo a los 10, 15 y 30 minutos.

3.1.4 Seguimiento auditivo

De los neonatos prematuros, aquellos que tienen un peso al nacer inferior a 1500 gramos y los que tienen una edad gestacional inferior a 32 semanas tienen una probabilidad elevada de sufrir problemas de salud en su desarrollo orgánico. Por ello son considerados, entre otros, neonatos de alto riesgo. La frecuencia del déficit auditivo moderado o grave en estos neonatos es del 2%. No existen datos concluyentes entre la asociación de las variables peso y edad gestacional y la vulnerabilidad auditiva del recién nacido, ya que estas variables están enmascaradas por otras circunstancias que se desarrollan durante el ingreso hospitalario de los pacientes y contribuyen a que el recién nacido de peso inferior a 1500 gramos y edad gestacional inferior a 32 semanas sea especialmente sensible al déficit auditivo. Actualmente, existen programas de seguimiento a largo plazo del neonato de alto riesgo que permiten realizar la detección precoz de anomalías auditivas. En estos programas, se valora, entre otros parámetros, la audición ya que uno de cada cincuenta neonatos muy prematuros estará afectado de hipoacusia significativa (Torres, 2008).

Por otra parte, en la actualidad, como estándar de práctica asistencial se realiza el cribado auditivo universal a todos los recién nacidos sin excepción. En Castilla La Mancha (CLM) este programa de detección precoz de hipoacusia neonatal comenzó a realizarse en todos los hospitales públicos en el año 2003 (Figura 3.3) (Conserjería Sanidad CLM, 2013) ([Anexo-3](#)).



AB: Albacete; CR: Ciudad Real; CU: Cuenca; GU: Guadalajara; TO: Toledo
Figura 3.3. Número de casos de hipoacusia neonatal según severidad (CLM, 2004-2009)

La hipoacusia o disminución de la percepción auditiva se clasifica según la localización de la alteración en ‘transmitiva o conductiva’ si el sonido no llega a estimular correctamente las células sensitivas del órgano de Corti, y ‘neurosensorial o de percepción’ si la lesión se localiza en la cóclea o en la vía auditiva retrococlear (Pozo, 2008).

De las pruebas objetivas de audición – electrofisiológicas – dos son las consideradas más útiles para la realización del cribado auditivo en neonatos: otoemisiones acústicas evocadas transitorias (OAET) y potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC). La prueba de referencia para la detección precoz de la sordera y así iniciar el tratamiento apropiado para que disminuyan las consecuencias a largo plazo es la de los PEATC. Esta técnica envía un estímulo sonoro al oído y recoge la respuesta eléctrica generada a lo largo de la vía auditiva hasta el tronco del encéfalo. A continuación, mediante un algoritmo matemático automatizado se obtiene una conclusión que indica la normalidad o alteración de la respuesta. La prueba de OAET presenta una serie

de limitaciones, como son los falsos negativos y los falsos positivos que se manifiestan estos últimos hasta en un 13% de los niños de muy bajo peso. Por su parte, los falsos negativos se atribuyen a que mediante la aplicación de esta técnica no se explora la vía retrococlear, que es el núcleo en donde se detecta la alteración en un elevado porcentaje de neonatos de peso inferior a 1500 gramos que sufren déficit auditivo (Pallas, 2010).

Actualmente, la detección de OAET se considera la principal técnica de cribado auditivo por su bajo coste y escaso tiempo de realización (Tabla 3.6). La aplicación secuencial de ambas pruebas (OAET y PEATC) se restringe a casos concretos de pacientes que reúnen factores de riesgo de hipoacusia retrococlear (Tabla 3.7) o en situaciones en las que es conveniente realizar la confirmación diagnóstica en los pacientes que no superan las primeras pruebas de OAET ([Anexo-3](#)).

Tabla 3.6. Métodos de exploración utilizados en la detección precoz de deficiencia auditiva (Conserjería Sanidad CLM, 2013)

OEAT	PEATC
<u>Supera prueba</u> Obtención bilateral de OEAT a 80±3 dB SPL	<u>Supera prueba</u> Identificación bilateral onda V a 40 dB HL
<u>Parámetros recomendados</u> Ruido de fondo ≤ 50 Estabilidad estímulo ≥ 75% Reproductibilidad ≥ 70% Respuesta ≥ 10 dB	<u>Parámetros recomendados</u> Resistencia < 600 ohmios Electrodos en frente, mastoides homolateral y vértex Tiempo de análisis de 10 a 15 mseg Filtros de paso de banda: 30-3000 Hz 2048 estímulos con polaridad alternante

En la Tabla 3.7 se presentan algunos de los factores que incrementan el riesgo de hipoacusia y con frecuencia se manifiestan en pacientes neonatos prematuros.

Tabla 3.7. Indicadores de riesgo auditivo en el período neonatal (Pozo, 2008)

Factores de riesgo de pérdida auditiva en neonatos
Antecedentes familiares de hipoacusia
Infecciones durante la embarazo o etapa neonatal como rubéola, sífilis, toxoplasma, citomegalovirus, etc.
Peso al nacer menor de 1500 gramos
Anomalías craneofaciales congénitas o traumatismos craneoencefálicos que incluyan estructuras relacionadas con el oído
Hiperbilirrubinemia graves
Meningitis bacteriana
Medicamentos ototóxicos en la madre gestante o en el recién nacido
Accidente hipóxico-isquémico: Apgar (1') de 0 a 4 o de 0 a 6 (5')
Ventilación mecánica de cinco o más días de duración
Hallazgos, en el neonato o en la familia, correspondientes a síndromes que se relacionen con hipoacusia y síndromes neurodegenerativos

Se ha descrito la capacidad ototóxica de varios medicamentos, entre ellos los diuréticos del asa (Brown, 1991) y antibióticos, aminoglucósidos y vancomicina (Forge, 2000; Hoog, 2003).

3.2 SEPSIS NEONATAL

3.2.1 Definición

En la actualidad la infección es una de las causas principales de enfermedad y muerte en el período neonatal. El tratamiento antibiótico temprano ha demostrado reducir la mortalidad debida a la sepsis; no obstante, el tratamiento antibiótico que se instaure dependerá del conocimiento de los factores de riesgo y de la detección de los signos que se manifiesten de forma temprana atribuidos a la infección (Mtitimila, 2008).

El concepto de **sepsis** se definió en adultos como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con evidencia de infección. Este término se popularizó como expresión de los hallazgos clínicos y de laboratorio encontrados tras la activación generalizada del sistema inmunitario, con independencia de la causa desencadenante. Posteriormente, en una conferencia de consenso internacional (San Antonio-EEUU, 2002), se adaptaron los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a la edad pediátrica (Tabla 3.8), teniendo en cuenta las peculiaridades fisiológicas de los niños; no obstante, este consenso excluía de manera explícita a los prematuros ya que la conferencia se discutió desde la perspectiva pediátrica y no desde la perspectiva neonatal.

Tabla 3.8. Definición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica - SRIS en la población pediátrica (Goldstein, 2005).

Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:
Temperatura central (medida a nivel rectal, vesical, oral o por catéter central): >38,5°C o <36°C
Taquicardia: (FC según edad en Tabla 3.9) en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0,5 a 4 horas; o para niños < 1 año bradicardia: (FC según edad en Tabla 3.9) en ausencia de estímulos vagales, β-bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.
Polipnea: (FR según edad en Tabla 3.9) o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
Leucocitos elevados o disminuidos por la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10% de neutrófilos inmaduros.
FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria;

Tabla 3.9. Valores de signos vitales y variables de laboratorio utilizados en la definición de SRIS clasificados por grupos de edad pediátrica (Goldstein, 2005).

Edad		FC (lat/min)		FR (resp/min)	Leucocitos (x10 ³ /mm ³)
		TAQUICARDIA	BRADICARDIA		
Recién nacido	0 días – 1 semana	>180	<100	>50	>34
Neonato	1 semana – 1 mes	>180	<100	>40	>19,5 o <5
Lactante	1 mes – 1 año	>180	<90	>34	>17,5 o <5
FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria;					

Se entiende por **sepsis neonatal** aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido que se manifiesta en los primeros 28 días de vida, si bien actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad en los recién nacidos de muy bajo peso. La mayoría de los autores clasifican la sepsis neonatal según la edad a la que se inicien las manifestaciones clínicas en “sepsis de comienzo precoz” cuando las manifestaciones clínicas se inician entre los 3 y 6 primeros días de vida, y en “sepsis de comienzo tardío”, cuando comienza

después de este periodo. Sin embargo, el Grupo de Hospitales Castrillo y la Sociedad Española de Neonatología han elaborado una nueva clasificación basada en el mecanismo de transmisión, diferenciando dos tipos de sepsis neonatal: *de transmisión vertical o temprana* y *nosocomial o tardía*.

*Sepsis neonatal de **transmisión vertical o temprana**:*

Se produce como consecuencia de la colonización del feto, antes (vía ascendente) o durante el parto por parte de gérmenes localizados en el canal genital materno. De etiología fundamentalmente bacteriana, las más frecuentes son *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B o EGB (gram positivo) y *Escherichia coli* (gram negativo). La incidencia global en España pasó del 2,4‰ en el año 1996 al 0,34‰ en el año 2006 debido a la difusión de las recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B (Fernández, 2008). El tratamiento empírico se realiza con ampicilina y gentamicina cuyo espectro antimicrobiano cubre los principales gérmenes implicados. En el caso particular de sospecha de meningitis asociada los antibióticos seleccionados son ampicilina y cefotaxima.

*Sepsis neonatal de **transmisión nosocomial o tardía**:*

Son las causadas por microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología (preferentemente en las Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) y por tanto la vía de transmisión es la habitual de las infecciones nosocomiales (manos, material sanitario, etc.). El espectro de los microorganismos responsables difiere de la sepsis vertical e incluye bacterias gram positivas principalmente (el más frecuente es *Staphylococcus epidermidis* asociado a colonización del catéter intravascular), pero también gram negativas u hongos (*Candida sp* juega un papel importante en estas infecciones). La mayoría de los agentes patógenos asociados a la sepsis tardía fulminante son microorganismos gram negativos, principalmente *Pseudomonas* con una mayor

tasa de mortalidad (33%), y aunque *Staphylococcus epidermidis* es más prevalente la tasa de mortalidad originada por este patógeno es baja (5,5%) (Fernández, 2008). La incidencia varía de una unidad neonatal a otra, debido a las distintas características de ellas y a la frecuente dificultad diagnóstica. En el Grupo de Hospitales Castrillo la incidencia en los años 1996-97 fue de 2,1% de los recién nacidos ingresados, siendo más alta en los recién nacidos de peso inferior a 1500 gramos (15,6% vs 1,16%) y en los recién nacidos ingresados en hospitales de tercer nivel (López, 2002). El tratamiento empírico más utilizado es la asociación de vancomicina y un aminoglucósido (gentamicina o amikacina). Cuando se trata de candidiasis invasiva el fármaco de elección es anfotericina B.

En cuanto a la **duración del tratamiento** en la sepsis neonatal, en la práctica habitual se recomienda suspender el tratamiento antibiótico empírico tan pronto como se confirme que el hemocultivo es negativo (48-72 horas) siempre que no existan manifestaciones clínicas o datos analíticos de infección. En los casos de sepsis confirmada, la duración del tratamiento no debe ser inferior a 10 días o de 14 días si cursa asociada con meningitis. No obstante, se ha propuesto que esta duración puede reducirse cuando se dispone de dos valores normales de proteína C reactiva (PCR) determinados separados al menos por un periodo de 48 horas (García del Río, 2008).

Entre los **factores de riesgo** favorecedores del desarrollo de sepsis neonatal, cabe destacar la prematuridad y el ser recién nacido de muy bajo peso al nacimiento (Downey, 2010; Fernández, 2008; García-del Río, 2008). En función del tipo de sepsis, *vertical o nosocomial*, se asocian otros factores de riesgo específicos de la vía de transmisión (Tabla 3.10). Así, en el caso de la *sepsis nosocomial* la utilización de catéteres intravasculares es un factor de riesgo que se incrementa por diferentes circunstancias como el tiempo de permanencia del

catéter, tipo de vía, las condiciones de la técnica para la inserción del mismo e incluso la edad del recién nacido ya que a mayor edad mayor colonización por la flora bacteriana.

Tabla 3.10. Factores de riesgo asociados a la sepsis neonatal (García-del Río, 2008)

Sepsis vertical	Sepsis nosocomial
Rotura prematura de membranas	Catéteres intravasculares
Rotura prolongada de membranas	Otros artefactos (tubos endotraqueales, sondajes, etc.)
Signos de corioamnionitis	Nutrición parenteral
Líquido amniótico maloliente	Antibioticoterapia previa
Hipoxia fetal/depresión al nacimiento	Cirugía
Infección urinaria materna sin tratamiento	Hospitalización prolongada
Gérmenes patógenos en el canal del parto (especialmente <i>Streptococcus agalactiae</i>)	

3.2.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal (Tabla 3.11) pueden ser muy variadas y por ello muy inespecíficas, siendo compatibles con otras entidades patológicas del período neonatal. El distrés respiratorio es el signo más común, con una clínica de aparición variable que puede ir desde pausas de apnea a un grave síndrome respiratorio con necesidad de soporte ventilatorio.

Tabla 3.11. Principales manifestaciones clínicas derivadas de la sepsis neonatal

Manifestaciones clínicas derivadas de la sepsis neonatal		
CLINICA INICIAL	Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia)	
	Dificultades para la alimentación , apatía, taquicardia inexplicable	
FASE DE ESTADO	Síntomas digestivos	Rechazo de tomas, vómitos/diarreas, distensión abdominal, ictericia
	Síntomas respiratorios	Respiración irregular, taquipnea, cianosis...
	Signos neurológicos	Apatía/irritabilidad, temblores/convulsiones...
FASE TARDÍA	Signos cardiocirculatorios	Palidez/cianosis, hipotermia, respiración irregular, hipotensión...
	Signos hematológicos	Ictericia, palidez, púrpura, hemorragias...

En el caso de la sepsis de transmisión nosocomial los síntomas suelen evolucionar de forma más solapada o tardía siendo a menudo difíciles de diagnosticar por producirse de forma simultánea al desarrollo de otras enfermedades subyacentes graves.

3.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico inicial de sepsis es clínico. Se realiza un examen físico muy detallado en busca de cualquier signo o síntoma que permita un diagnóstico precoz ya que las manifestaciones clínicas son inaparentes, inespecíficas, sutiles e incluso de aparición tardía. En el caso de la sepsis vertical, la sospecha diagnóstica puede fundamentarse en la presencia de factores de riesgo de infección de transmisión vertical siendo el principal factor de riesgo la presencia

de bacterias patógenas en el canal genital materno (10-18% de gestantes portadoras de estreptococo del grupo B en nuestro país) (Fernández, 2008).

La confirmación diagnóstica de sepsis (Figura 3.4) se fundamenta en la presencia de sintomatología clínica asociada a la positividad de datos de laboratorio, recuento leucocitario alterado según criterios de Manroe (Tabla 3.12) y/o PCR superior a 10 mg/L y/o procalcitonina igual o superior a 0,65 ng/ml, como expresión de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el periodo neonatal, y hemocultivo positivo.

Tabla 3.12. Criterios para definir el recuento sanguíneo alterado (Manroe, 79)

Neutrófilos absolutos	>15.000/mm ³ o < 1500/mm ³
Plaquetas	Plaquetas < 100.000/mm ³
Cociente neutrófilos Inmaduros/Totales	· primeras 24 horas > 0,16 · hasta el 5º día > 0,13 · 5-30 días > 0,12

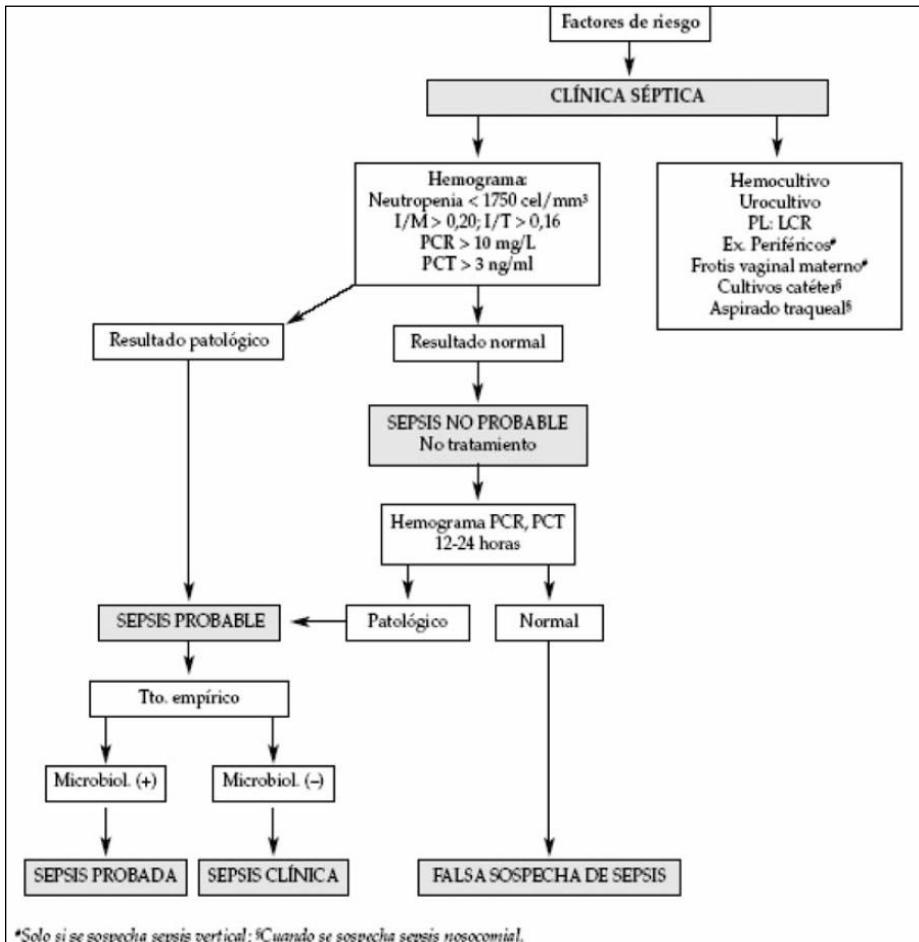


Figura 3.4. Algoritmo diagnóstico de la sepsis neonatal (Fernández, 2008)

De esta forma se confirman los diagnósticos definitivos que se diferencian en los siguientes (García del Río, 2008):

- **Sepsis vertical confirmada o probada:** si el recién nacido es menor de 3 días de vida y se presentan signos clínicos y bioquímicos de sepsis así como hemocultivos positivos. Cuando las manifestaciones clínicas se observan con posterioridad al tercer día de vida, para confirmar el diagnóstico se requiere que

el hemocultivo sea positivo a germen típico, que haya factores de riesgo de transmisión vertical y/o que se aísle el mismo germen en exudado vaginal materno.

- **Sepsis nosocomial confirmada o probada:** si el recién nacido es mayor de 3 días de vida y menor de 28 días, se evidencian manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas características de sepsis y hemocultivo positivo. Cuando se inician las manifestaciones clínicas con anterioridad al tercer día de vida, el diagnóstico se debe confirmar con la obtención del hemocultivo positivo al germen típico de transmisión horizontal, ambiente epidémico y ausencia de factores de riesgo de transmisión vertical.

- **Sepsis clínica:** situación que cursa en un neonato que presenta factores de riesgo y a su vez se evidencian las manifestaciones clínicas y los marcadores biológicos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pero los hemocultivos son negativos. Para considerar la sepsis clínica de transmisión vertical es necesario que la sospecha tenga lugar durante los tres primeros días de vida.

Dentro del estudio diagnóstico de sepsis se incluye el análisis de líquido cefalorraquídeo (individualizado según clínica del paciente) ya que hasta un 20-25% de las sepsis neonatales pueden asociar meningitis sobre todo las de transmisión vertical (especialmente por *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes*) y urocultivo. Las sepsis fúngicas son las que con más frecuencia asocian meningitis e infección urinaria.

3.3 VANCOMICINA EN LA POBLACIÓN NEONATAL

Como se ha descrito en el apartado anterior, vancomicina forma parte del tratamiento empírico habitual de la sepsis neonatal tardía o nosocomial y por ello se utiliza ampliamente en las Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Actualmente existe una gran preocupación sobre su uso sin restricción porque esta situación constituye en sí mismo un factor de riesgo por favorecer el desarrollo de microorganismos resistentes, en particular de *Enterococcus sp* (Gordon, 2008).

3.3.1 Mecanismo de acción y espectro. Resistencias

Vancomicina es un antibiótico glicopeptídico ($C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}HCl$) derivado del microorganismo *Nocardia orientalis* (antes *Streptomyces orientalis*) (Figura 3.5). Es bactericida para la mayoría de bacterias susceptibles y actúa como bacteriostático en algunas especies de *Enterococcus*. Su **actividad bactericida** se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles al unirse mediante puentes de hidrógeno a la D-alanil-D-alanina de los precursores del péptidoglicano, que se localiza únicamente en la pared bacteriana, bloqueando la reacción de la transpeptidasa. Esto implica que la vancomicina solo pueda ejercer su efecto sobre las bacterias en crecimiento. También altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhibe selectivamente la síntesis del ARN. La multiplicidad de lugares de acción puede explicar el escaso desarrollo de resistencias a este antibiótico.

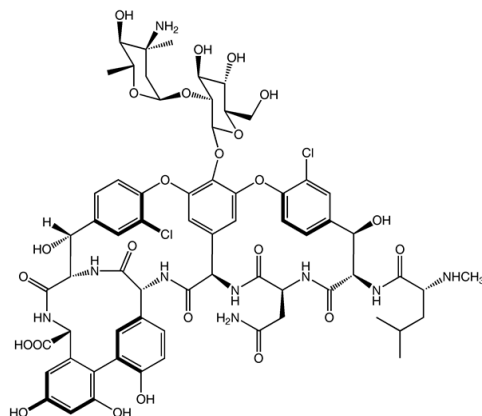


Figura 3.5. Estructura química de Vancomicina

En cuanto a su **espectro antibacteriano** (Tabla 3.13), es activa frente a bacterias gram positivas aerobias y anaerobias, incluyendo todas las cepas de *Staphylococcus* productores o no de penicilinas y meticilin-sensibles o resistentes, y las cepas de neumococos penicilín-resistentes, *Clostridium* incluyendo *C.difficile*, *Corynebacterium* incluyendo *C. jeikeium* y *Listeria*. *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactobacillus* y algunas cepas de *S.haemolyticus* y de *Enterococcus* son resistentes. Alrededor del 50% de cepas de *Actinomyces* son sensibles. La resistencia natural de los gérmenes gram negativos se debe a la incapacidad de los glucopéptidos de atravesar la pared bacteriana.

Tabla 3.13. Espectro antibacteriano de Vancomicina (CMI90 mg/L) (Mensa, 2013)

Cocos gram positivos		Bacilos gram positivos	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	(0,06-0,5)	<i>Clostridium</i>	(0,25-16)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(0,03-2)	<i>Listeria</i>	(0,25-4)
<i>Enterococcus</i>	(0,05-4)	<i>Bacillus</i>	(0,25-4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(0,15-1)	<i>C. jeikeium</i>	(0,20-2)
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	(1)	<i>Propionibacterium</i>	(0,25-2)
SCN	(0,03-2)		
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	(0,25-2)		
<i>Peptococcus</i>	(0,06-1)		
<i>Peptoestreptococcus</i>	(0,25-64)		

^a La CMI90 medida por E-test es de 2mg/L. CMI: concentración mínima inhibitoria.
SCN: Estafilococo Coagulasa Negativo.

En la Tabla 3.14 se muestran los valores de concentración, expresadas en mg/L, seleccionados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2012) y Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2012) como puntos de corte en la interpretación de la sensibilidad de las cepas indicadas al antibiótico.

Tabla 3.14. CMI de vancomicina (EUCAST, 2012) (CLSI, 2012).

Bacteria	EUCAST CMI (mg/L)		CLSI CMI (mg/L)		
	S ≤	R >	S ≤	I	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	2	4-8	16
Estafilococo Coagulasa Negativo	4	4	4	8-16	32
<i>Enterococcus sp.</i>	4	4	4	8-16	32
<i>Streptococcus A,B,C y G</i>	2	2	1	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2	1	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	2	2	1	-	-

S: sensible; R: resistente; I: intermedio
Método: difusión disco-placa (EUCAST y CLSI para *Enterococcus sp.*); dilución en agar (CLSI para *Staphylococcus sp.*)

Se han observado diferentes grados de **resistencia** y de **sensibilidad disminuida** a vancomicina clínicamente importantes en *Enterococcus*, *S.aureus* y *S.epidermidis*.

La **resistencia** a la vancomicina en el género *Enterococcus sp* se describió por primera vez en el año 1989 y desde entonces se ha observado un aumento considerable de cepas resistentes entre los aislamientos clínicos, principalmente en Estados Unidos y sobre todo, en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Se han descrito dos tipos de resistencia a los glucopéptidos en enterococos: Resistencia intrínseca propia de las especies *Enterococcus gallinarum* (gen *vanC-1*), *Enterococcus casseliflavus* (gen *vanC-2*) y *Enterococcus flavescens* (gen *vanC-3*). Estos genes se localizan en el

cromosoma bacteriano y no son transferibles por lo que tienen escasa trascendencia epidemiológica y clínica. Resistencia adquirida mediada por genes (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, y VanL). Los fenotipos VanA y VanB son los más frecuentes, mientras que VanD, VanE, VanG y VanL son infrecuentes y no se han detectado hasta la fecha en España. El fenotipo VanA es el más frecuente y confiere alto nivel de resistencia inducible tanto a vancomicina como teicoplanina. Este fenotipo da lugar a la formación de un precursor del peptidoglicano modificado (D-Ala-D-Lac) por el que la vancomicina tiene escasa afinidad de unión y que permite a la bacteria continuar con la síntesis de su pared celular. El fenotipo VanB da lugar a un precursor modificado del peptidoglicano (D-Ala-D-Ser) por el que la vancomicina posee escasa afinidad y se caracteriza por un nivel variable de resistencia inducible sólo por vancomicina y sensibilidad a la teicoplanina. Los fenotipos VanD, VanE, Van F, VanG y VanL confieren bajos niveles de resistencia a la vancomicina y sensibilidad a la teicoplanina (Ardanuy, 2011).

Los *Staphylococcus sp* en general mantienen una elevada sensibilidad a los glucopéptidos, sin embargo existen cepas con **sensibilidad disminuida** o resistencia intermedia tanto entre *S.aureus* como entre las diferentes especies de Estafilococo Coagulasa Negativa. En el caso de *S. aureus*, se define una cepa como VISA (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*) si presenta resistencia intermedia a vancomicina de acuerdo con la concentración mínima inhibitoria según los criterios del CLSI (Tabla 3.14) o GISA (*glycopeptide-intermediate S. aureus*) si también presenta sensibilidad disminuida o resistencia a la teicoplanina. Se han descrito también cepas de *S. aureus* heterorresistentes (hVISA o *heterogeneous vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*) cuando la CMI de vancomicina determinada por microdilución está en el ámbito de concentraciones sensible pero una proporción de las células de esa población está en el ámbito de concentraciones intermedio. Las cepas VISA y hVISA se

aíslan con una frecuencia muy baja y generalmente después de un tratamiento prolongado con glucopéptidos. Estos fenotipos dan lugar a alteraciones en la estructura del peptidoglicano que conducen a un engrosamiento de la pared bacteriana, lo que determina un secuestro de las moléculas del glucopéptido impidiendo su unión a los restos D-alanina-D-alanina. También se ha descrito que las cepas GISA presentan un aumento de la expresión de la PBP2 y/o de la PBP2a (penicillin-binding proteins).

Para detectar estas cepas con sensibilidad a vancomicina disminuida se debe determinar la CMI por dilución en caldo o mediante E-Test. El Clinical and Laboratory Standards Institute no considera la difusión en disco un método apropiado para determinar la sensibilidad a *Staphylococcus sp.* ya que no detecta las cepas de sensibilidad intermedia.

Un estudio nacional de prevalencia de resistencias a *Staphylococcus sp.* realizado en los años 1986-2006 encontró que todos los aislados de *S.aureus meticilin-resistente* (SAMR) analizados por el método de microdilución en caldo fueron sensibles a vancomicina, la mayoría de ellos con una $CMI \leq 1 \text{ mg/L}$ y sólo el 4,4% (6) de las cepas presentaron una CMI en el límite superior del rango de sensibilidad (2 mg/L). En el caso de los Estafilococo Coagulasa Negativa todos fueron sensibles a vancomicina con una $CMI \leq 1 \text{ mg/L}$ pero se encontraron dos cepas (*S.epidermidis* y *S.haemolyticus*) con sensibilidad disminuida a teicoplanina y valores de CMI de 16 mg/L (Cuevas, 2008). No obstante, en los últimos años ha habido un aumento progresivo en la CMI determinada para vancomicina alcanzando, en la actualidad, un gran número de aislados clínicos una CMI de 2mg/L. Así, los últimos datos publicados por el EUCAST muestran una frecuencia para *S.aureus* y *S.epidermidis* meticilin resistentes en torno al 35% y más del 60% respectivamente (EUCAST, 2014).

3.3.2 Eficacia clínica y microbiológica

Vancomicina es un antibiótico concentración-independiente, en ocasiones también clasificado como antibiótico tiempo-dependiente, con efecto postantibiótico prolongado (ver [epígrafe 3.3.5](#)). La eficacia clínica se correlaciona con el tiempo de permanencia de las concentraciones plasmáticas por encima de la CMI y especialmente con el valor del cociente entre área bajo la curva de concentración plasmática de vancomicina-tiempo desde tiempo cero hasta las 24 horas postadministración y la concentración mínima inhibitoria (AUC_{24h}/CMI); de forma que en términos de eficacia clínica se ha comprobado que se obtienen mejores resultados cuando el valor de este cociente es igual o superior a 400. Así, Moise-Broder (2004) observó una mejor respuesta clínica, así como una erradicación microbiológica superior, en los pacientes afectados de infección respiratoria inferior por *S.aureus* tratados con vancomicina cuyo valor para este cociente fue igual o superior a 400.

Como se ha visto en el apartado anterior existe una emergencia de aislados de *S.epidermidis* y *S.aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina. Particularmente en España no son infrecuentes los aislados de *S.aureus* *meticilin-resistentes* sensibles a vancomicina pero con una CMI entre 1 y 2 mg/L (Picazo, 2006), o lo que es lo mismo en el límite de sensibilidad. Se ha demostrado que hay una tasa elevada de fracasos terapéuticos en el tratamiento con vancomicina en adultos cuando la CMI oscila entre 4 y 8 mg/L (Fridkin, 2003), pero también se ha observado una reducción en la eficacia frente a aislados de SAMR con CMI entre 1 y 2 mg/L (Howden, 2004; Moise-Broder, 2007). Este hecho motivó en 2009 la publicación de unas recomendaciones de consenso para la monitorización terapéutica de vancomicina en pacientes adultos con infecciones por *S.aureus* por parte de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, la Sociedad Americana de Farmacéuticos de

Instituciones Sanitarias y Sociedad de Farmacéuticos de Enfermedades Infecciosas (Rybak, 2009). En estas se recomienda la determinación de la concentración plasmática valle o concentración plasmática mínima (C_{\min}) como método más exacto y práctico para monitorizar la efectividad del tratamiento. Además, en estas guías también se modifica el intervalo terapéutico recomendado para la C_{\min} de vancomicina en base a la premisa de que C_{\min} inferiores a 10 mcg/ml pueden provocar la aparición de cepas de sensibilidad intermedia. Por ello, en la actualidad está aceptado que en la población adulta el intervalo terapéutico de la C_{\min} de vancomicina debe estar comprendido entre 10 y 15 mcg/ml y en infecciones complicadas como bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía, dónde se requiere una mejor penetración del fármaco, la C_{\min} de vancomicina, se debe mantener entre 15 y 20 mcg/ml. De esta forma se garantiza que en un elevado porcentaje de los pacientes tratados se obtenga el valor óptimo del cociente AUC_{24h}/MIC , situado en valores iguales o superiores a 400 que, como se ha indicado anteriormente, está relacionado con una mayor probabilidad de curación, sobre todo en aquellas situaciones en las que la CMI para el patógeno aislado es igual o inferior a 1mg/L.

Actualmente, no existen datos publicados que relacionen los parámetros farmacocinéticos de exposición a la vancomicina (p.ej: C_{\max} , C_{\min} , AUC) con los parámetros farmacodinámicos, bien de eficacia (efecto bactericida) o de toxicidad (nefrotoxicidad u ototoxicidad), asociados al tratamiento con este antibiótico en los pacientes neonatos. En un estudio realizado en 33 pacientes, 10 de los cuales eran neonatos y 11 lactantes, se observó mejoría clínica en 32 pacientes y el ámbito de concentraciones plasmáticas pico y valle determinadas estaban comprendidas entre 18,4 y 57,1 mcg/ml y entre 3,1 y 18,8 mcg/ml, respectivamente (Schaad, 1981). En otro estudio realizado en una población de 17 pacientes, neonatos y lactantes, las concentraciones plasmáticas medias alcanzadas para el pico y el valle se situaron en el ámbito comprendido entre

30,4 y 57,8 mcg/ml y entre 9,5 y 15,1 mcg/ml, respectivamente. Además, se alcanzó el éxito terapéutico en 16 de los 17 pacientes incluidos en el estudio (Naqvi 1986). Otro estudio realizado con 15 pacientes prematuros con edad gestacional igual o inferior a 34 semanas y diagnóstico de sepsis por *S.epidermidis*, observó la curación clínica en 14 de ellos y las concentraciones plasmáticas máxima y mínima determinadas oscilaban entre 18,8-73,3 mcg/ml y 5,1-38 mcg/ml, respectivamente (Reed, 1987).

No obstante, algunos autores con el fin de evitar fallos de tratamiento sugieren que el valor del cociente AUC_{24h}/CMI igual o superior a 400 utilizado en adultos se utilice también como valor referente del parámetro para el ajuste posológico de vancomicina en pacientes neonatos (Pacifci, 2012; Lutsar, 2010). Existe un estudio realizado en pacientes pediátricos y no neonatos que ha abierto la luz de las nuevas recomendaciones para adultos; así, mediante el desarrollo de un modelo para predecir el cociente AUC_{24h}/CMI en niños entre 2-12 años observan que la posología empírica recomendada de 40 mg/kg/día no proporciona valores del cociente AUC_{24h}/CMI igual o superior a 400 en aquellos casos en los que la CMI es 1mg/L. Sin embargo, se alcanzan valores del cociente indicado superiores al valor umbral (400) cuando las dosis administradas son superiores (60 mg/Kg/día) (Frymoyer, 2009).

3.3.3 Farmacocinética

Para describir el comportamiento farmacocinético de vancomicina en adultos se han utilizado modelos mono, bi y tricompartmentales sugiriéndose que el modelo triexponencial es el que mejor define el proceso de disposición de este fármaco. En este caso, el perfil farmacocinético se caracteriza por tres fases de disposición, una fase inicial rápida con una semivida de disposición en fase pi ($t_{1/2\pi}$) de aproximadamente 7 minutos, una segunda fase intermedia con una semivida de disposición en fase alfa ($t_{1/2\alpha}$) de aproximadamente 0,5-1 horas y una fase lenta, caracterizada por la semivida de disposición lenta en fase beta ($t_{1/2\beta}$) de entre 3 y 9 horas en pacientes con función renal normal (Matzke, 1986). En el caso de pacientes neonatos, el comportamiento farmacocinético de la vancomicina se ha descrito tanto con aproximaciones no compartimentales como con modelos compartimentales, mono o bicompartimental, siendo el modelo **monocompartimental** el que mejor predice en este grupo de población las concentraciones séricas del antibiótico en la fase de disposición lenta (Asbury, 1993; Seay, 1994).

Los parámetros farmacocinéticos de vancomicina obtenidos en neonatos difieren significativamente de los obtenidos en adultos. Estas diferencias se deben en gran medida a la distinta composición de agua corporal entre los dos grupos de población (neonatos y adultos), fundamentalmente a la existencia de un mayor volumen de líquido extracelular en neonatos y a los cambios fisiológicos que acontecen de forma continuada durante las primeras semanas de vida de los neonatos, que conducen a una maduración progresiva del órgano excretor. Estas diferencias fisiológicas entre pacientes adultos y neonatos implican que en pacientes neonatos, especialmente en prematuros, los valores del volumen de distribución de vancomicina (Vd) sean mayores y los valores del aclaramiento

total del fármaco (CL) inferiores a los obtenidos en niños y adultos. Estos cambios propician además que la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos en pacientes neonatos sea superior a la obtenida en adultos.

En el [Anexo-1](#) se resume los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en pacientes neonatos publicados por distintos autores.

3.3.3.1 Distribución

Vancomicina es un fármaco soluble en agua y con una limitada capacidad de unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 55%, principalmente a albúmina e inmunoglobulina A). La semivida de disposición en fase alfa ($t_{1/2\alpha}$) en neonatos es mayor a la obtenida en adultos, con unos valores comprendidos entre 2,8 y 3,7 horas en función de la edad gestacional y la exposición a dopamina, obteniéndose valores menores en los neonatos con edad gestacional superior a 32 semanas y no expuestos a dopamina (Seay, 1994). El volumen de distribución medio (Vd) varía en función de la edad gestacional entre 0,38-0,97 L/Kg siendo incluso mayor en neonatos con membranas de oxigenación extracorpórea (ECMO).

En la Tabla 3.15 se resume las correlaciones entre variables biométricas y el volumen de distribución de vancomicina en neonatos publicadas por varios autores.

Tabla 3.15. Correlación entre variables biométricas y volumen de distribución (Hoog, 2004)

Correlación	Coefficiente correlación	p-valor	Referencia
Vd (L)*SC	0,93	<0,0001	Asbury, 1993
Vd (L)*SC	0,89	<0,001	Reed, 1987
Vd (L)*Peso	0,94	<0,0001	Asbury, 1993
Vd (L)*Peso	0,86	<0,05	Kildoo, 1989
Vd (L)*Peso	0,86	<0,01	Rodvold, 1995
Vd (L)*Peso	0,93	<0,05	Silva, 1998
Vd (L)*Peso	0,89	<0,001	Reed, 1987
Vd (L)*EG	0,84	<0,05	Kildoo, 1989
Vd (L)*EG	0,61	<0,01	Rodvold, 1995
Vd (L)*EG	0,58	<0,05	Silva, 1998
Vd (L)*EPC	0,89	<0,0001	Asbury, 1993
Vd (L)*EPC	0,67	<0,05	Kildoo, 1989
Vd (L)*EPC	0,79	<0,00001	McDougal, 1995
Vd (L)*EPC	0,80	<0,01	Rodvold, 1995
Vd (L)*EPC	0,76	<0,05	Silva, 1998
Vd (L)*EPC	0,62	<0,05	Reed, 1987
Vd (L)*EPN	0,41	<0,05	Rodvold, 1995
Vd (L)*ClCr (ml/min/kg)	0,70	<0,01	Rodvold, 1995
Vd (L)*Cr	-0,40	<0,05	Rodvold, 1995
Vd (L/Kg)*EG	0,29	<0,05	Silva, 1998
Vd (L/Kg)*Cr	0,47	<0,01	Rodvold, 1995

Vd: volumen distribución; EG: edad gestacional; EPC: edad postconcepcional; EPN: edad postnatal; Cr: creatinina sérica; ClCr: aclaramiento de creatinina; L: litro

Vancomicina no atraviesa la barrera hematoencefálica en ausencia de inflamación; sin embargo, en casos de meningitis en el adulto las concentraciones de antibiótico que se alcanzan en líquido cerebroespinal representan entre el 7 y el 21% de las concentraciones alcanzadas en plasma. En neonatos, el proceso de distribución de vancomicina en el líquido cerebroespinal es menos conocido. Se han descrito 3 casos referidos a pacientes prematuros de 28, 31 y 26 semanas de edad gestacional, todos ellos de muy bajo peso, en los que las concentraciones alcanzadas en líquido cerebroespinal representaban un 32, 26 y 42%, respectivamente, de las alcanzadas en plasma (Reiter, 1996). En

otra descripción de 3 casos de pacientes neonatos, sin detalle de la edad gestacional y peso, la concentración cerebroespinal de antibiótico osciló entre el 7 y el 21% del valor alcanzado en plasma sanguíneo, con un valor medio de 14% del valor obtenido en plasma (Schaad, 1980). No existe una clara correlación entre la concentración cerebroespinal y las concentraciones plasmáticas; no obstante, al igual que en pacientes adultos, se ha determinado una buena correlación entre la concentración cerebroespinal de vancomicina y los marcadores de inflamación meníngea.

3.3.3.2 Eliminación

Vancomicina se elimina principalmente por filtración glomerular, aunque su eliminación también está modulada por el transporte tubular renal que permanece inmaduro en el neonato. Su excreción depende directamente de la velocidad de filtración glomerular por lo que la edad gestacional (EG) y edad postnatal (EPN) podrían considerarse covariables predictoras del proceso de excreción renal de este fármaco, siendo la edad postconcepcional (suma de EG y EPN) el mejor predictor de su aclaramiento, posiblemente porque predice el desarrollo de la filtración glomerular (Anderson, 2006). El incremento de la velocidad de filtración glomerular con la edad postnatal así como la reducción del agua extracelular en pacientes neonatos son factores que condicionan el descenso en la semivida de eliminación de la vancomicina asociado a la edad postnatal.

En neonatos, el aclaramiento de vancomicina oscila entre 0,63-1,5 ml/min/Kg dependiendo de la edad gestacional o la edad postconcepcional, siendo el más bajo el obtenido en los pacientes neonatos más prematuros. El valor medio de la semivida de eliminación de este fármaco en este grupo de población oscila entre 3,5 y 10 horas, dependiendo de las variaciones de edad gestacional y edad

postconcepcional. En los prematuros pequeños para la edad gestacional el aclaramiento renal se reduce un 16,2% durante las cuatro primeras semanas de vida (Allegaert, 2007).

Tanto la creatinina sérica (Cr) como el aclaramiento de creatinina (ClCr) se han correlacionado con el aclaramiento de vancomicina en neonatos, mostrando una correlación negativa entre el aclaramiento de vancomicina normalizado por el peso (ml/min/Kg) y la concentración de creatinina sérica, y una correlación positiva con el aclaramiento de creatinina. La evidencia científica disponible refuerza la relación entre la función renal (en términos de ClCr y Cr) y el aclaramiento de vancomicina (Tabla 3.16).

En la Tabla 3.16 se resume las correlaciones obtenidas en pacientes neonatos entre variables biométricas y el aclaramiento de vancomicina extraídas de la consulta de la bibliografía indicada.

Tabla 3.16. Correlación entre variables biométricas y aclaramiento de vancomicina (Hoog, 2004)

Correlación	r	p-valor	Referencia
CL (L/h)*EG	0,71	<0,0009	Asbury, 1993
CL (L/h)*EG	0,59	<0,01	Rodvold, 1995
CL (L/h)*EG	0,48	<0,05	Silva, 1998
CL (ml/min)*EG	0,54	<0,05	Kildoo, 1989
CL (L/h)*EPN	0,54	<0,01	Rodvold, 1995
CL (ml/min)*Peso	0,82	<0,05	Kildoo, 1989
CL (ml/min)*Peso	0,89	<0,001	Reed, 1987
CL (L/h)*Peso	0,85	<0,0001	Asbury, 1993
CL (L/h)*Peso	0,90	<0,01	Rodvold, 1995
CL (L/h)*Peso	0,68	<0,05	Silva, 1998
CL (ml/min)*SC	0,89	<0,001	Reed, 1987
CL (ml/min)*EPC	0,88	<0,05	Kildoo, 1989
CL (ml/min)*EPC	0,81	<0,00001	McDougal, 1995
CL (ml/min)*EPC	0,62	<0,05	Reed, 1987
CL (L/h)*EPC	0,92	<0,0001	Asbury, 1993
CL (L/h)*EPC	0,86	<0,01	Rodvold, 1995
CL (L/h)*EPC	0,57	<0,05	Silva, 1998
CL (L/h)*EPC	0,91	<0,0001	Shaible, 1986
CL (ml/min/Kg)*EPC	0,72	<0,005	Leonard, 1989
CL (L/h/Kg)*EPC	0,62	<0,0005	Asbury, 1993
CL (L/h/Kg)*EPN	0,50	<0,008	Asbury, 1993
CL (L/h/Kg)*EPN	0,46	<0,05	Silva, 1998
CL (ml/h/Kg)*Peso	0,867	<0,00001	Lisby-Sutch, 1988
CL (ml/h/Kg)*EPC	0,863	<0,00002	Lisby-Sutch, 1988
CL (ml/h/Kg)*EPC	0,649	<0,001	Naqvi, 1986
CL (ml/h/Kg)*EPN	0,873	<0,00001	Lisby-Sutch, 1988
CL (ml/min/Kg)*Peso	0,78	<0,001	James, 1987
CL (ml/min/Kg)*Peso	0,62	<0,01	Rodvold, 1995
CL (ml/min/Kg)*EPC	0,8	<0,001	James, 1987
CL (ml/min/Kg)*EPC	0,41	<0,05	Kildoo, 1989
CL (ml/min/Kg)*EPC	0,48	<0,005	McDougal, 1995
CL (ml/min/Kg)*EPC	0,62	<0,01	Rodvold, 1995
CL (ml/min/Kg)*EPN	0,70	<0,01	Rodvold, 1995
CL (L/h)*ClCr (ml/min/Kg)	0,86	<0,01	Rodvold, 1995
CL (L/h)*ClCr (ml/min/Kg)	0,27	<0,05	Silva, 1998
CL (ml/min/Kg)*ClCr (ml/min/Kg)	0,59	<0,01	Rodvold, 1995
CL (L/h/kg)*ClCr (ml/min/Kg)	0,31	<0,05	Silva, 1998
CL (ml/min/Kg)*Cr	-0,74	<0,005	James, 1987
CL (ml/min/Kg)*Cr	-0,81	0,0027	Jarrett, 1993
CL (ml/min/Kg)*Cr	-0,82	<0,05	Kildoo, 1989
CL (ml/min/Kg)*Cr	-0,64	<0,01	Rodvold, 1995
CL (L/h)*Peso + 1/Cr	0,96	<0,01	Shaible, 1986

CL: aclaramiento; EG: edad gestacional; EPC: edad postconcepcional; EPN: edad postnatal; Cr: creatinina sérica; ClCr: aclaramiento de creatinina; r: coeficiente de correlación.

El ductus arterioso persistente origina una inestabilidad hemodinámica que puede aumentar el volumen de distribución y disminuir el aclaramiento de vancomicina en pacientes neonatos (Gal, 1993). Además, la exposición a los inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina e ibuprofeno), utilizados para tratar el DAP, han demostrado que afectan negativamente a la función renal del neonato con una mayor incidencia de disfunción renal transitoria en el caso de indometacina. Este fármaco fue el primer fármaco utilizado para el tratamiento de esta patología y, por tanto, el número de estudios que demuestran su efecto sobre la farmacocinética de vancomicina es elevado. Asbury y col. (1993) estimaron el impacto de indometacina sobre el CL de vancomicina en una reducción del 50%. Allegaert y col. (2009) cuantificaron el efecto de indometacina y de ibuprofeno sobre este mismo parámetro en una reducción del 40% y del 28%, respectivamente. El valor medio de la semivida de eliminación de vancomicina en los pacientes tratados con indometacina oscila entre 9 y 19 horas (Asbury, 1993).

Las membranas de oxigenación extracorpórea (ECMO) también influyen en el perfil farmacocinético de vancomicina en pacientes neonatos porque aumentan el volumen de sangre circulando y transitoriamente alteran la función renal. En estos pacientes el volumen de distribución de vancomicina es mayor y el aclaramiento plasmático del fármaco menor. Buck y col. (1998) al comparar el comportamiento farmacocinético de vancomicina obtenido en 15 pacientes neonatos durante la ECMO con un grupo control, no encontraron diferencias significativas en el volumen de distribución medio $0,45 \pm 0,18$ L/Kg y el aclaramiento plasmático medio $0,65 \pm 0,28$ ml/min/Kg. Por el contrario, en los valores de la semivida de eliminación $8,29 \pm 2,23$ horas obtenidos en este grupo si hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control, $6,53 \pm 2,05$ horas.

3.3.4 Toxicidad

Los estudios preclínicos realizados en animales experimentales sugirieron que la toxicidad de vancomicina podría considerarse baja ofreciendo valores de dosis letal (DL50) en ratones y ratas de 320-490mg/kg (Duffull, 1994). El primer producto comercializado de vancomicina contenía en torno a un 20-30% de impurezas y este hecho se relacionó con la mayor incidencia de efectos adversos observada tras la administración de este fármaco en clínica. Posteriormente, en los años setenta se introdujeron mejoras en la obtención de este fármaco de forma que al aumentar la purificación de impurezas la vancomicina obtenida alcanzaba valores de pureza del 95%. Desde entonces la tolerancia al fármaco ha experimentado una notable mejoría.

La toxicidad derivada de vancomicina se puede dividir en efectos adversos relacionados con el método de infusión y los derivados de la toxicidad asociada al propio fármaco.

El problema observado con mayor frecuencia en etapas previas a la disponibilidad de técnicas de purificación fue el “síndrome del hombre rojo”, un rash mediado por la histamina que se manifiesta con hormigueos, prurito intenso y una erupción maculo-papular en la parte superior del cuello, cara y extremidades superiores. En el caso de neonatos y niños, este síndrome se ha relacionado con la administración del fármaco mediante infusiones de corta duración, inferiores a una hora.

Entre las toxicidades relacionadas con el fármaco se incluyen leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, tromboflebitis, fiebre, exantemas, nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Farber y col. (1983) analizaron retrospectivamente la toxicidad de vancomicina en 98 pacientes adultos que recibieron 100 ciclos de vancomicina (dos de ellos recibieron dos ciclos de tratamiento en un intervalo de tiempo superior a seis meses). La incidencia de reacciones adversas observada, exceptuando ototoxicidad y nefrotoxicidad, fue: fiebre (1%), rash (3%), flebitis (13%), vértigo (1%) y neutropenia (2%).

3.3.4.1 Nefrotoxicidad

Vancomicina causa una nefrotoxicidad reversible en humanos con una baja incidencia de daño residual si se suspende la terapia con el antibiótico o se ajustan inmediatamente las dosis a la función renal. Farber y col. (1983) cifraron esta incidencia en adultos cuando se administra como agente único en un 5%; sin embargo, cuando se administra asociada con aminoglucósidos la incidencia aumenta hasta un 35%.

Entre los mecanismos propuestos para explicar la inducción de nefrotoxicidad producida por vancomicina, todos ellos basados en estudios en animales, el principal se atribuye a la capacidad del fármaco para provocar una isquemia tubular renal seguida de efectos oxidativos.

La definición de la nefrotoxicidad asociada al tratamiento con vancomicina ha experimentado varios cambios a lo largo del tiempo. En muchos estudios se considera que vancomicina ha originado nefrotoxicidad cuando tras el tratamiento con este fármaco o durante este se produce una elevación de la creatinina sérica de 0,5 mg/dl, en aquellos pacientes en los que el valor de la creatinina sérica basal es inferior o igual a 3 mg/dl, o un aumento mayor de 1 mg/dl en los pacientes cuyo valor de creatinina sérica basal es superior a 3mg/dl. Actualmente, los criterios más utilizados para definir y clasificar este daño renal

son los criterios RIFLE (Risk of renal dysfunction; Injury to the kidney; Failure of kidney function; Loss of kidney function; End-stage kidney disease) y AKIN (Acute Kidney Injure Network). El criterio RIFLE clasifica el daño renal agudo en tres categorías de severidad (riesgo, lesión y fallo renal) y en dos categorías de resultado (pérdida y estadio final de la función renal). El criterio AKIN lo clasifica en tres grados de severidad (estadios 1, 2 y 3) en función de los niveles de creatinina sérica y de la diuresis del paciente.

En los pacientes pediátricos se utiliza la clasificación RIFLE del daño renal agudo (Figura 3.6).

	Criterios FG	Criterios oliguria
Risk (Riesgo)	Cr x 1.5 ó FG <25%	<0.5 ml/k/hora en 6 horas
Injury (Lesión)	Cr x 2 ó FG < 50%	<0.5 ml/k/hora en 12 horas
Failure (Fracaso)	Cr x 3 ó FG <75% ó Cr > 4 mg/dl ó aumento rápido 0.5mg/dl	<0.3ml/k/hora en 24 horas ó anuria 12 horas
Loss (Pérdida)	Insuficiencia renal aguda persistente Pérdida completa más de 4 semanas	
ESRD (Fracaso Renal Terminal)	Fallo renal terminal Más de 3 meses	

Figura 3.6. Criterios RIFLE (Antón, 2008)

Entre los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de nefrotoxicidad asociada al tratamiento con vancomicina están: edad avanzada, tratamientos prolongados, tratamiento concomitante con otros fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina B o diuréticos del asa), concentraciones plasmáticas valle elevadas (mayores de 15 mcg/ml), pacientes críticos o pacientes con un compromiso previo de la función renal (Elyasi, 2012). No

obstante, en pacientes neonatos la correlación entre el daño renal y los factores indicados no están bien establecidos.

Actualmente, existen pocos estudios publicados que permiten evaluar los efectos sobre la función renal tras la administración de las dosis de vancomicina necesarias para alcanzar unas concentraciones plasmáticas valle comprendidas entre 10 y 20 mcg/ml (ver [epígrafe 3.3.2](#)). Lodise y col. (2008) compararon la incidencia de nefrotoxicidad en adultos que fueron tratados con vancomicina a las dosis usuales (menos de 4 gramos diarios), a dosis elevadas (mayor o igual a 4 gramos diarios) y pacientes tratados con linezolid a modo de grupo control, ya que es un fármaco que no produce nefrotoxicidad. En este estudio participaron 220, 26 y 45 pacientes, respectivamente en cada uno de los grupos indicados, con unos valores de creatinina sérica basal inferiores a 2 mg/dl. Estos autores definieron la nefrotoxicidad como el incremento de la concentración de creatinina sérica en 0,5 mg/dl o cuando la concentración de creatinina sérica alcanza un valor que representa el doble del valor basal. La incidencia de nefrotoxicidad observada fue superior en los pacientes que recibieron vancomicina a las dosis mayores (34,6%) que en los pacientes tratados con este fármaco a las dosis habituales (10,9%) o los tratados con linezolid (6,7%). El análisis estadístico evidenció diferencias significativas entre los grupos y además el análisis de Kaplan-Meier identificó un menor tiempo hasta la aparición de nefrotoxicidad en el grupo de pacientes que recibieron dosis superiores de vancomicina.

En la **población pediátrica**, la incidencia de esta reacción adversa se ha cifrado en torno al 11% aumentando hasta el 22% si se asocia con aminoglucósidos u otros fármacos nefrotóxicos (Jacqz-Aigrain, 2013). En el caso de pacientes neonatos se ha estudiado ampliamente y se ha comprobado que se trata de una

reacción adversa rara, reversible y que no guarda relación con las concentraciones plasmáticas de antibiótico.

Bhatt-Mehta y col. (1999) estudiaron la relación entre la concentración plasmática máxima de vancomicina y la función renal en un grupo de 69 pacientes neonatos de edad gestacional media de $28,9 \pm 3,0$ semanas (mínimo: 23; máximo: 38), edad postconcepcional media $32,4 \pm 4,0$ semanas (mínimo: 26; máximo: 54), edad postnatal mediana de 2,7 días (primer cuartil: 1,3; tercer cuartil: 5,1) y peso mediana de 1060 gramos (primer cuartil: 854; tercer cuartil: 1465). Estos autores clasificaron a los neonatos en dos grupos, uno de 61 pacientes neonatos cuyas C_{\max} de vancomicina después del tratamiento con este fármaco alcanzaron valores igual o inferior a 40 mcg/ml y otro grupo constituido por 8 pacientes neonatos cuya C_{\max} tras el tratamiento con este fármaco fue superior a 40 mcg/ml. Compararon la incidencia de nefrotoxicidad en ambos grupos, definida como un incremento del doble de la concentración de creatinina sérica respecto a la basal o alternativamente un incremento superior a 0,6 mg/dl, y no observaron asociación alguna, incluso cuando vancomicina se administró de forma concomitante con gentamicina. Ningún paciente neonato incluido en el estudio desarrolló nefrotoxicidad a pesar de que algunos pacientes alcanzaron valores de concentración valle de vancomicina de 39,4 mcg/ml y valores de C_{\max} de 49,7 mcg/ml.

Linder y col. (1993) analizaron retrospectivamente los efectos adversos de vancomicina en 47 pacientes neonatos prematuros que fueron expuestos a elevadas concentraciones plasmáticas de antibiótico en un total de 65 ciclos de tratamiento, 35 de ellos con administración conjunta de gentamicina y vancomicina y 30 tratados con vancomicina como agente único. En este estudio la nefrotoxicidad se definió como un incremento de la concentración de creatinina sérica de 0,5 mg/dl o superior respecto del valor basal. Se observó

nefrotoxicidad en un paciente en el que la vancomicina se había administrado como agente único y que había manifestado una disfunción renal previa. Del grupo de pacientes tratados simultáneamente con vancomicina y gentamicina, se observó nefrotoxicidad en tres ciclos del tratamiento combinado; aunque esta nefrotoxicidad fue reversible y se normalizó 14 días después de finalizar el tratamiento.

McKamy y col. (2011) analizaron la incidencia de nefrotoxicidad atribuida al tratamiento con vancomicina en la población pediátrica (de 1 semana a 19 años) y evaluaron los potenciales factores de riesgo, entre ellos la importancia de obtener valores de C_{\min} iguales o superiores a 15 mg/ml. Estos autores consideraron nefrotoxicidad cuando se produce un incremento de la concentración de creatinina sérica de 0,5 mg/dl o un incremento de la concentración de creatinina sérica que equivale al doble del valor basal y observaron una incidencia de nefrotoxicidad del 14%. Los pacientes cuyo valor de C_{\min} fue igual o mayor a 15 mcg/ml tuvieron una incidencia significativamente superior (28%) que los que pacientes cuyo valor de C_{\min} fue inferior (7,3%). El análisis multivariante mostró un mayor riesgo de nefrotoxicidad en aquellos pacientes en los que la C_{\min} de vancomicina alcanzaba valores elevados y recibían tratamiento con furosemida.

Pawlotsky y col. (1998) estudiaron en un total de 53 pacientes neonatos prematuros, de edad postconcepcional comprendida entre 27 y 51,5 semanas, dos regímenes de dosificación de vancomicina administrando en **perfusión continua** una dosis total diaria comprendida entre 10 y 30 mg/Kg en un grupo y entre 10 y 40 mg/Kg en otro grupo. Las concentraciones plasmáticas medias en estado estacionario alcanzadas en los dos grupos fueron $11 \pm 3,1$ mg/L (mínimo: 4,1; máximo: 16,8) y $15,4 \pm 6,2$ mg/L (mínimo: 7,2; máximo: 37,6). Únicamente

se observó un caso con elevación reversible de la creatinina sérica que los autores atribuyeron a la propia sepsis.

3.3.4.2 Ototoxicidad

La información de la ototoxicidad producida por la administración de vancomicina es escasa y se basa en la descripción de pocos casos. La información disponible indica que es potencialmente vestíbulo y cocleo-tóxica. El tinnitus parece preceder a la pérdida auditiva y, como en el caso de los aminoglucósidos, la pérdida auditiva es más pronunciada en las altas frecuencias (8-16KHz) (Hoog, 2004).

La incidencia de ototoxicidad en pacientes adultos se estima que es inferior al 2% y en muchos de los casos descritos los pacientes estaban expuestos al tratamiento con otros fármacos ototóxicos, como los aminoglucósidos. No se ha podido demostrar una correlación entre la ototoxicidad y las concentraciones plasmáticas de vancomicina pero se ha descrito algún caso de sordera irreversible cuando las concentraciones plasmáticas de vancomicina se sitúan por encima de los 80 mcg/ml (W-H Tan, 2002). El caso publicado en este estudio determinó en el pasado que las concentraciones máximas de vancomicina debían mantenerse por debajo de este valor umbral (80 mcg/ml). Cantu y col. (1994) realizaron una revisión para determinar la asociación entre vancomicina y ototoxicidad encontrando tan solo 53 casos descritos en un período de 30 años. De estos, 17 pacientes recibieron vancomicina en monoterapia y todos ellos presentaron una pérdida auditiva reversible. Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas oscilaban entre 17 y 62 mcg/ml por lo que no se determinó un valor umbral específico de concentración plasmática de vancomicina asociado con la ototoxicidad. Este resultado permitió a los autores concluir que la ototoxicidad es una reacción adversa al tratamiento

con vancomicina infrecuente y se puede manifestar aún cuando las concentraciones plasmáticas del antibiótico no superen los valores máximos recomendados.

En el caso de pacientes neonatos los datos disponibles son incluso más escasos. Hoog y col. (2003) en un estudio realizado con 625 pacientes neonatos críticos analizaron la relación entre la hipoacusia detectada mediante la prueba de potenciales automatizados del tronco cerebral y la exposición a fármacos ototóxicos. 45 pacientes neonatos presentaron un resultado anómalo en la prueba auditiva no encontrando asociación estadística entre la exposición a vancomicina, tobramicina, furosemida o combinación de estos fármacos en términos de duración del tratamiento (vancomicina más de 7 días, tobramicina más de 5 días), dosis total (tobramicina más de 20 mg/Kg, furosemida más de 10 mg/Kg) o concentraciones plasmáticas (C_{\max} vancomicina mayor de 40 mcg/ml y C_{\min} mayor de 15 mcg/ml).

3.3.5 Dosificación: dosis e intervalo

Actualmente para seleccionar la dosis de un fármaco para administrar a pacientes pediátricos se utilizan principalmente cuatro métodos basados, en líneas generales, en las mismas características que utilizan los métodos de dosificación para la población adulta, pero adaptados a los valores de las variables biométricas de la población pediátrica (Bartelink, 2006). A continuación se detallan las características de estos métodos.

Regímenes de dosificación basados en la edad:

Se basan en las diferencias en el desarrollo fisiológico de los órganos eliminadores y composición corporal en los distintos subgrupos de población

pediátrica (neonatos, lactantes, niños y adolescentes). Entre sus principales limitaciones está el asumir que la maduración del organismo es homogénea dentro de cada categoría de edad pediátrica y, por tanto, no refleja la variabilidad farmacocinética interindividual en cada subgrupo.

Regímenes de dosificación basados en el peso:

A pesar de que la edad y el peso son variables correlacionadas, los parámetros farmacocinéticos normalizados por el peso pueden diferir en función de la edad. Así, para muchos fármacos el aclaramiento normalizado por el peso es mayor en niños que en adultos lo que sugiere una dosificación por peso superior, que en algunas situaciones podría suponer la selección de una dosis elevada, incluso podría alcanzar valores considerados de sobredosis en aquellos casos en los que no se establezca una dosis máxima de administración. Con los pacientes neonatos se ha observado una relación inversa; es decir, para este subgrupo de pacientes el aclaramiento normalizado por el peso es inferior al obtenido en niños. Por ello, la dosificación por peso considerando el aclaramiento normalizado por el peso en pacientes neonatos podría conllevar una infradosificación del fármaco en caso de que no se fije una dosis mínima.

Regímenes de dosificación basados en la superficie corporal:

La diferencia entre utilizar la superficie corporal o el peso en los pacientes pediátricos es especialmente evidente en los subgrupos de pacientes más pequeños. La dosis calculada por superficie corporal en un niño de 12 años de complejión normal es aproximadamente 1,2 veces superior a la calculada por peso para un adulto y en un niño de 2 años hasta 1,7 veces mayor (70%). Entre las limitaciones de este método destacan: la dificultad para medir la superficie corporal que incluye peso y talla, las distintas fórmulas que se pueden utilizar para su cálculo y el riesgo de sobredosificación para ciertos fármacos sobre todo en pacientes neonatos y lactantes.

Escalas alométricas:

Estas escalas se utilizan ampliamente en estudios farmacocinéticos preclínicos. Se basan en relaciones fisiológicas y morfológicas con el tamaño corporal de forma que la aproximación alométrica ($\text{peso}^{0,75}$) se ha utilizado para escalar el aclaramiento por superficie corporal y la aproximación (peso^1) para realizar la aproximación alométrica del parámetro farmacocinético volumen de distribución.

En el caso particular de las estrategias de dosificación utilizadas para la selección de dosis de los antibióticos se debe resaltar que durante la última década los **principios farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD)** han experimentado un destacado progreso. Estos métodos incorporan tanto la variabilidad en la exposición sistémica al fármaco como la variabilidad de la CMI del microorganismo. Entre los parámetros farmacocinéticos más utilizados destaca la concentración plasmática mínima o valle (C_{\min}), la concentración plasmática máxima (C_{\max}), el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{\max}), el volumen de distribución (Vd), la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de fármaco-tiempo (AUC) y la semivida de eliminación del fármaco ($t_{1/2}$). Además se utiliza la relación AUC_{24h}/CMI así como la relación C_{\max}/CMI y el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas se sitúan por encima de la CMI ($T > CMI$) como parámetros mixtos PK/PD (Owens, 2009).

Actualmente los antibióticos se clasifican en tres grupos atendiendo a la relación existente entre la actividad antibiótica y la concentración plasmática de antibiótico y el efecto postantibiótico (Tabla 3.17).

Tabla 3.17. Parámetros PK/PD utilizados como predictores de la eficacia de la terapia en determinados tipos de antibióticos (Aguilar, 2013)

Tipo	Parámetros PK/PD	Ejemplos
Actividad concentración dependiente y prolongado EPA	C_{\max}/CMI AUC_{24h}/CMI	<i>Aminoglucósidos</i> : $C_{\max}/CMI \geq 10-12$ <i>Fluoroquinolonas</i> : $AUC_{24h}/CMI \geq 25-30$ (infecciones no graves e infección respiratoria por <i>Streptococcus pneumoniae</i>). $AUC_{24h} \geq 125$ (infecciones graves e inmunodeprimidos). <i>Metronidazol</i> : Índice PK/PD no establecido. <i>Daptomicina</i> : $AUC_{24h}/CMI \geq 666$
Actividad tiempo dependiente y moderado o mínimo EPA	$T > CMI$	<i>Betalactámicos</i> : Penicilinas: $T > CMI > 50\%$ (el tiempo durante el cual la concentración de fármaco libre está por encima de la CMI debe ser superior al 50% del intervalo de dosificación) Cefalosporinas y aztreonam: $T > CMI > 60-70\%$ Carbapenemas: $T > CMI > 30-40\%$ <i>Macrólidos</i> : $T > CMI > 40\%$
Actividad concentración independiente y prolongado EPA	AUC_{24h}/CMI	<i>Vancomicina</i> : $AUC_{24h}/CMI \geq 400$ <i>Linezolid</i> : $AUC_{24h}/CMI \geq 100$ <i>Tetraciclinas</i> : $AUC_{24h}/CMI \geq 15-25$ <i>Clindamicina</i> : Índice PK/PD no establecido <i>Azitromicina</i> : $AUC_{24h}/CMI \geq 25$ <i>Tigeciclina</i> : $AUC_{24h} \geq 15-20$
EPA: efecto post-antibiótico; CMI: concentración mínima inhibitoria; AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; C_{\max} : concentración plasmática máxima; T: tiempo de permanencia de las concentraciones plasmáticas.		

Para realizar la selección de dosis de **vancomicina para administración en pacientes neonatos** existen publicados numerosos nomogramas de dosificación ([Anexo-2](#)). Todos ellos se basan en la utilización de diferentes variables como la edad posnatal, la edad postconcepcional, el peso o creatinina sérica y la mayoría

de ellos están diseñados con el objetivo de alcanzar una C_{\min} comprendida entre 5 y 10 mcg/ml.

De estos nomogramas cabe destacar el publicado en el manual Neofax® (Young, 2007) (ver epígrafe 4.1.5 [Tabla 4.1](#)), ampliamente utilizado en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Este nomograma se basa en la combinación de la edad postconcepcional y edad postnatal, ya que ambas variables influyen en el aclaramiento de vancomicina en el paciente neonato. Badran y col. (2011) han evidenciado, en un estudio realizado con 151 pacientes neonatos tratados con vancomicina utilizando la pauta posológica calculada mediante este nomograma, que las concentraciones plasmáticas valle estaban comprendidas entre 5 y 10 mcg/ml en el 51% de los pacientes, fueron inferiores a 5 mcg/ml en el 32,5% de pacientes y entre 10-16,6 mcg/ml en el 16,6% de la población restante.

Hoog y col. (2000) con el objetivo de determinar la mejor estrategia de dosificación de vancomicina para alcanzar una C_{\min} de 5-15 mcg/ml y una C_{\max} preferiblemente por debajo de 40 mcg/ml, analizaron retrospectivamente las concentraciones plasmáticas de vancomicina obtenidas en 108 pacientes neonatos tratados con este antibiótico durante el primer mes de vida. Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad gestacional mediana de 28,9 semanas (mínimo: 24; máximo: 41), una edad postnatal mediana de 14 días (mínimo: 3; máximo: 27) y un mediana de peso de 1045 gramos (mínimo: 510; máximo: 4410). En este estudio se puso de manifiesto que un 17,6% de las concentraciones plasmáticas valle obtenidas en pacientes tratados con una dosis de vancomicina de 15 mg/Kg cada 12h, eran inferiores a 5 mcg/ml. Estos mismos autores realizaron un análisis farmacocinético poblacional mediante el método no lineal de efectos mixtos (NONMEM) y tras la obtención del modelo farmacocinético poblacional y su posterior validación prospectiva utilizando

para ello una población de 22 pacientes neonatos, proponen que la pauta de administración de vancomicina se realice a la dosis de 10 mg/Kg de peso cada 8 horas sin tener en cuenta la edad gestacional.

Capparelli y col. (2001) desarrollaron un nomograma de dosificación de vancomicina en neonatos menores de 60 días en función de la concentración de creatinina sérica ([Anexo-2](#)). Para ello, analizaron 1103 determinaciones de concentración plasmática de vancomicina procedentes de 374 neonatos y lactantes menores de 2 años (95% neonatos prematuros), con una mediana de edad gestacional de 33,5 semanas (primer cuartil: 28; tercer cuartil: 40), mediana de edad postnatal de 27 días (primer cuartil: 15; tercer cuartil: 74), mediana de peso de 2000 gramos (primer cuartil: 1040; tercer cuartil: 3600) y mediana de creatinina sérica de 0,6 mg/dl (primer cuartil: 0,4; tercer cuartil: 0,9). Trece de los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a membrana de oxigenación extracorpórea. Los autores evidencian, mediante un ejercicio de simulación de 100 pacientes neonatos, un mayor porcentaje de concentraciones plasmáticas valle dentro del intervalo terapéutico seleccionado (5-10 mcg/ml) con el nomograma propuesto por ellos (70%) que con la utilización de otros nomogramas basados en la edad postconcepcional como el de Neofax® (25-30%).

En la Tabla 3.18 se resume la información generada por distintos estudios farmacocinéticos realizados a partir de los datos de concentración plasmática de vancomicina-tiempo obtenidos utilizando distintas estrategias de dosificación del antibiótico en pacientes neonatos.

Tabla 3.18. Valores medios y desviación estándar de las variables biométricas indicadas y de las concentraciones de vancomicina, máxima (C_{max}) y mínima (C_{min}), utilizados en distintas estrategias de dosificación del antibiótico (Pacifci, 2012)

N	EG (semanas)	EPN (días)	Peso (g)	Posología (mg/Kg)	C_{max} (mcg/ml)	C_{min} (mcg/ml)	Nota	Ref.
26	28,4 (2,6)	20,5 (10,4)	1069 (435)	12,6 c/24h	46,4 (15)	19,4 (9,2)	EE	Reed, 1987
16	26,6 (1,7)	18 (8)	908 (254)	16 c/24h	28,1 (1,2)	3 (0,6)	Grupo 1	Mc Dougal, 1995
15	29,4 (2)	23 (14)	1194 (412)	18 c/18h	27,9 (1,2)	3,9 (0,6)	Grupo 2	
13	35,9 (3,7)	24 (18)	2405 (956)	15 c/12h	26,1 (1,3)	5,5 (0,7)	Grupo 3	
12	25,9 (1,3)	21	769 (151)	14,2 (3,2)	32,6 (9,3)	5,7 (4,5)		Leonard, 1989
13	29,5 (1,1)	15,3 (5,9)	1232 (263)	10, 15 o 20	23,6	10,5	Grupo 1	Machado, 2007
12	30,1 (1,9)	26 (14,2)	1289 (265)	10, 15 o 20	20,6	9,9	Grupo 2	
15	29,3 (3,4)	29 (20)	1297 (640)	14,8±4,3	22,6 (3,6)	7,6 (2)		Kildoo, 1989
108	28,9	14	1045	15 c/12h	34,3 (7,7)	8,2 (2,2)		Hoog, 2000
70	32,2 (5)	16,9 (10,9)	1700 (800)	15 c/8-24h	<20	7,5		Marqués, 2010
11	31 (7,3)	9,1 (4,9)	1620 (550)	12,6 (0,9) c/13-40h	28 (5,4)	4,9 (2)		Jarrett, 1993
15	38,8 (2,2)	12,7 (5,1)	3100 (600)	10 c/8h	27 (4,3)	13,7 (2,7)	ECMO	Buck, 1998
15	39,7 (1,3)	7,7 (2,3)	3400 (400)	10 c/8h	23 (5,4)	13,2 (4,5)		
12	39 (1,4)	1,6 (1,7)	3300 (430)	15-20	30	5-10	ECMO	Amaker, 1996
19	29,3 (4,2)	33,9 (19,9)	1780 (1080)	29,6 (13,1)	27,8 (0,7)	7,5 (1,2)		Asbury, 1993
7	32	3,3	1530	10 c/24h	16,8	5,7		Schaad, 1980

N: número de neonatos incluidos en el estudio; EG: edad gestacional; EPN; edad postnatal; Ref: referencia bibliográfica; EE: estado estacionario; ECMO: membrana oxigenación extracorpórea

Actualmente existe muy poca información acerca del régimen de dosificación óptimo para administrar vancomicina en pacientes neonatos. Debido al perfil farmacocinético de vancomicina, tiempo-dependiente, se ha sugerido que en pacientes neonatos, al igual que en adultos, la administración del fármaco por

vía intravenosa en **perfusión continua** de 24 horas de duración puede ser la opción más adecuada, ya que este método, en relación con el método de administración en perfusión intermitente, simplifica la administración del fármaco y a su vez reduce el riesgo de errores. Tras la administración del fármaco utilizando este método, el intervalo terapéutico objetivo de concentración plasmática de vancomicina varía en función de la referencia consultada: 10-30 mcg/ml (Pawlotsky, 1998), 10-25mcg/ml (Plan, 2008), 25 mcg/ml (Oudin, 2011) y 15-25 mcg/ml (Patel, 2013; Zhao, 2013).

Se han propuesto diferentes estrategias de dosificación para la vancomicina mediante este método de administración que incluyen o no dosis de choque, en función del peso, edad y/o función renal del paciente. En la Tabla 3.19 se resume los valores de los parámetros biométricos utilizados en las poblaciones de estudio así como las dosis de choque y de mantenimiento utilizadas en algunos de los estudios consultados en los que vancomicina se administró a pacientes neonatos en perfusión continua durante 24 horas.

Tabla 3.19. Resumen de estudios de vancomicina en perfusión continua en neonatos

N	EG (semanas)	EPC (semanas)	EPN (días)	Peso (g)	Dosis choque (mg/Kg)	Dosis mantenimiento (mg/Kg/día)	Ref.
29	26-39	28-51,5	0,3-14	700-4400	7	10-40	Pawlotsky, 1998
145	-	26-29	7-18	707-1170	-	15-30	Plan, 2008
68	23-41	27-47	4-169	580-4600	20	30	Oudin, 2011

N: número de neonatos incluidos en el estudio; EG: edad gestacional; EPC: edad postconcepcional; EPN; edad postnatal; Ref: referencia bibliográfica

Zhao y col. (2013) desarrollaron una estrategia de dosificación en perfusión continua en función del peso, edad postnatal y aclaramiento de creatinina. Para ello, analizaron los valores de 207 concentraciones plasmáticas de vancomicina

obtenidas en 116 neonatos con una edad postconcepcional media de 32,7 semanas (mínimo: 24,4; máximo: 49,4), edad postnatal media de 17 días (mínimo: 1; máximo: 120), peso medio de 1416 gramos (mínimo: 460; máximo: 5680) y creatinina sérica media de 42 $\mu\text{mol/L}$ (mínimo: 5; máximo: 228). El análisis farmacocinético de las concentraciones plasmáticas se realizó mediante el método no lineal de efectos mixtos (NONMEM) y de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados las dosis de choque y de mantenimiento se obtendrían a partir de las siguientes ecuaciones:

$$\text{Dosis de choque (mg)} = \text{Css objetivo} \cdot \text{Vd} \quad \text{Ecuación 3.1}$$

$$\text{Dosis de mantenimiento (mg) para 24h} = \text{Css objetivo} \cdot \text{CL} \cdot 24\text{h} \quad \text{Ecuación 3.2}$$

En las que Css objetivo es la concentración plasmática de vancomicina que se desea alcanzar en estado de equilibrio, Vd el volumen de distribución del fármaco y CL el aclaramiento total de vancomicina.

Además el volumen de distribución y el aclaramiento de vancomicina se estiman a partir de las ecuaciones que se indican a continuación en las que intervienen distintas variables biométricas y bioquímicas.

$$\text{Vd} = 0,791 \cdot \left(\frac{\text{peso actual}}{1416}\right)^{0,898} \quad \text{Ecuación 3.3}$$

$$\text{CL} = 0,0571 \cdot \left(\frac{\text{peso actual}}{1416}\right)^{0,513} \cdot \left(\frac{\text{peso nacimiento}}{1010}\right)^{0,599} \cdot \left(1 + 0,282 \cdot \left(\frac{\text{EPN}}{17}\right)\right) \cdot \left(\frac{1}{(\text{Cr})^{0,525}}\right)$$

$$\text{Ecuación 3.4}$$

En estas ecuaciones el peso al nacimiento y peso actual se introducen en gramos, la edad postnatal en días y la concentración plasmática objetivo de vancomicina (C_{ss}) en mg/L. De esta forma se dispondrá del aclaramiento plasmático de vancomicina en litros por hora (L/h) y del volumen de distribución en litros (L).

3.3.6 Monitorización farmacocinética

El organismo de los neonatos constituye un estado farmacocinético único y dinámico (Young, 2012). La monitorización farmacocinética de medicamentos en los pacientes neonatos críticos está justificada debido a que la amplia variabilidad inter e intraindividual en los parámetros farmacocinéticos se atribuye, en gran parte, a la inmadurez de sus órganos de eliminación y a los constantes cambios clínicos y fisiológicos que pueden alterar la distribución y eliminación de los medicamentos (Robinson, 1988).

En general, la incorporación de la monitorización farmacocinética de un fármaco a la práctica clínica está justificada cuando se dispone de una técnica analítica con un error adecuado, existe una buena correlación entre concentración plasmática y eficacia clínica o toxicidad por el fármaco, existe una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético, la eficacia clínica o toxicidad son difíciles de determinar y, finalmente, si con la utilización de la monitorización farmacocinética se predicen adecuadamente las futuras concentraciones plasmáticas del fármaco en el mismo paciente. En el caso de vancomicina administrada a pacientes neonatos se cumplen todos estos supuestos, a excepción de la correlación entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o toxicidad por el fármaco, ya que se desconoce si existe una clara relación entre ambas (epígrafes [3.3.2](#) y [3.3.4](#)). Este mismo supuesto tampoco se cumple en el caso de los aminoglucósidos administrados a pacientes neonatos

para los que los estudios disponibles, que correlacionan las concentraciones plasmáticas (parámetro farmacocinético) con la efectividad del tratamiento (parámetro farmacodinámico), en este caso la relación entre la concentración plasmática máxima de antibiótico y la concentración mínima inhibitoria, están desarrollados en pacientes adultos (Hoog, 2009).

La monitorización farmacocinética de las **concentraciones plasmáticas máximas** (C_{max}) de vancomicina en la práctica clínica se ha cuestionado por diversos autores (Hoog, 2004; Rybak, 2009; Van den Anker, 2011; Pacifici, 2012). Su acción bactericida tiempo-dependiente relacionada con el tiempo en que las concentraciones permanecen de forma mantenida por encima de la CMI del microorganismo en el lugar de la infección hace que el valor de la C_{max} carezca de valor clínico. Además de que no existe una clara correlación entre la C_{max} y la toxicidad o eficacia clínica de vancomicina en pacientes neonatos, se ha observado una amplia variabilidad en la práctica clínica en los tiempos de extracción de las muestras de sangre utilizados para determinar el valor de la concentración plasmática máxima (1-3 horas post-perfusión), lo que impide, en muchas ocasiones, la comparación de los resultados disponibles y a su vez se resta utilidad a la determinación analítica de la concentración plasmática (Van den Anker, 2011).

Por otra parte, no existe consenso en cuanto a las recomendaciones del **intervalo terapéutico** de las concentraciones plasmáticas valle deseable en pacientes pediátricos y neonatos. Tradicionalmente, se ha considerado que cuando la administración de vancomicina se realiza en perfusión intravenosa intermitente el intervalo terapéutico objetivo para la C_{min} debe estar comprendido entre 5 y 10 mcg/ml y la C_{max} alcanzada no debe superar los 40 mcg/ml. Este intervalo terapéutico estaba apoyado en la necesidad de mantener las concentraciones plasmáticas de vancomicina por encima de la CMI del microorganismo

(aproximadamente 1,5 mg/L) durante el periodo de tiempo que equivale al intervalo posológico (Begg, 2001). Dado que se trata de un fármaco que se une en un 50% a las proteínas plasmáticas se sugirió que la C_{\min} de vancomicina debería estar por encima de 4-5 mg/dl (Hoog, 2004). En 2007 el British National Formulary for Children modificó las recomendaciones para el intervalo terapéutico de la C_{\min} de vancomicina a 10-15 mcg/ml (Kadambari, 2011). Sin embargo, algunos autores sugieren que se obtienen mayores beneficios terapéuticos si se alcanzan valores de C_{\min} ligeramente superiores, comprendidos entre 15 y 20 mcg/ml, cuando se requiere tratar cepas de *S.aureus meticilin-resistente* (SAMR), que son los microorganismos menos sensibles (Jacqz-Aigrain, 2013). Así, en las recomendaciones para el tratamiento de las infecciones por SAMR publicadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en 2011 se plantea este intervalo de concentraciones (15-20 mcg/ml) como el objetivo a alcanzar en la población pediátrica cuando se trate de infecciones graves (bacteriemia, endocarditis, etc.) (Liu, 2011).

En la práctica clínica, debido a que no existe evidencia sobre el valor que aporta la monitorización de la C_{\max} , la extracción de muestras de vancomicina debe realizarse en el estado estacionario (transcurridas entre 35 y 50 horas de la instauración del tratamiento) (Capitano, 2008; Zhao, 2013) y media hora, o una hora antes, de la administración de la siguiente dosis (C_{\min}). Kadambari y col. (2011) en un estudio que realizaron en los hospitales del Reino Unido pusieron de manifiesto la variabilidad en los tiempos de extracción de las muestras. De las 29 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales que respondieron al cuestionario, el 62% realizaba la extracción de la muestra sanguínea para determinar la C_{\min} antes de la tercera dosis y el 38% restante lo realizaba de forma variable antes de la segunda dosis o antes de la cuarta dosis.

Con el objetivo de evaluar la capacidad predictiva de la monitorización farmacocinética de vancomicina en neonatos se han utilizado métodos que se fundamentan en la utilización de las ecuaciones del modelo monocompartimental con eliminación de primer orden (Sawchuk-Zaske) o en la utilización de la teoría Bayesiana, siendo este último el método que se utiliza de forma más generalizada en la práctica clínica para realizar la individualización posológica de este fármaco. Rovlod y col. (1995) desarrollaron un modelo poblacional de vancomicina a partir de los datos obtenidos en 29 pacientes neonatos ([Anexo-1](#)) y analizaron la capacidad predictiva de dicho modelo, con o sin predicción Bayesiana, mediante los índices error medio de predicción y error medio absoluto. La predicción de las concentraciones plasmáticas (C_{max} , C_{min}), mediante ajuste Bayesiano, para un tiempo no superior a 30 días tras la extracción de la concentración plasmática observada resultó ser ligeramente más exacta y precisa que utilizar únicamente los parámetros farmacocinéticos poblacionales.

Entre los problemas que plantea la monitorización farmacocinética en pacientes neonatos se incluyen: las imprecisiones en la administración del medicamento ([epígrafe 3.3.7](#)), las limitaciones en la disponibilidad de muestras sanguíneas, las interferencias de sustancias endógenas con la técnica analítica, los cambios frecuentes en la distribución y aclaramiento del fármaco y la ausencia de estudios que apoyen la extrapolación de los intervalos terapéuticos considerados adecuados en los pacientes adultos a los pacientes neonatos (Robinson, 1988).

En adultos se ha puesto de relieve el valor añadido de la monitorización farmacocinética de los antibióticos, ya que se ha indicado que incrementa la eficacia clínica, se reduce el número de días hasta la curación de la infección y los pacientes desarrollan una menor toxicidad asociada al tratamiento con estos fármacos cuando aumenta el número de concentraciones plasmáticas que se

sitúan en el intervalo terapéutico seleccionado para cada antibiótico. Sin embargo, los estudios que analizan el valor añadido de la monitorización farmacocinética en pacientes neonatos son limitados (Ye, 2013; Touw, 2009).

Desoky y col. (2003) analizaron retrospectivamente el impacto de la monitorización farmacocinética de los aminoglucósidos y vancomicina sobre la mortalidad por sepsis neonatal. Compararon el número de solicitudes de monitorización farmacocinética durante los años 1998 a 2000 con la incidencia de concentraciones plasmáticas subterapéuticas y supratapéuticas y la mortalidad. Con el aumento de monitorizaciones de aminoglucósidos el número de concentraciones máximas subterapéuticas y de concentraciones mínimas tóxicas descendió significativamente. Paralelamente observaron una disminución en la mortalidad por sepsis neonatal. Sin embargo, en el caso de vancomicina los autores no obtuvieron alguna relación entre los valores de las concentraciones plasmáticas de antibiótico incluidas en los ámbitos seleccionados y la mortalidad por sepsis neonatal. Tan solo observaron una tendencia creciente de C_{\min} supratapéuticas, por encima de 10 mcg/ml, de un 25% en el año 1998 hasta un 39% en el año 2000.

Finalmente, con respecto al volumen mínimo de sangre que se debe extraer para realizar la determinación analítica del antibiótico se debe tener en cuenta que si se asume que el volumen de sangre es de 80 ml/Kg en un paciente prematuro de 500 gramos de peso, es de tan sólo 40 ml. Por consiguiente, la extracción repetida en estos pacientes de muestras sanguíneas puede desencadenar una anemia neonatal por lo que se deben utilizar métodos analíticos que permitan la determinación del fármaco utilizando volúmenes mínimos, habitualmente alrededor de 75 μ l o inferior.

3.3.7 Administración de medicamentos intravenosos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales

Los errores de medicación relacionados con la preparación y administración de medicamentos son más frecuentes en la población de pacientes neonatos que en la población de pacientes adultos y justifican parte de la variabilidad inter e intraindividual de los parámetros posológicos y farmacocinéticos (Touw, 2009). Factores como la velocidad de infusión, lugar de inyección o volumen de administración determinan la velocidad y cantidad del fármaco administrado; por ello, la administración de medicamentos por vía intravenosa a pacientes neonatos debe realizarse utilizando bombas calibradas para la administración precisa de pequeños volúmenes.

En la Figura 3.7 se presenta un esquema del sistema de infusión utilizado de forma habitual para la administración de medicamentos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Sherwin y col. (2009) analizaron estos sistemas de infusión y su repercusión sobre la dosis, concentración, ritmo y volumen de gentamicina administrada. Los autores concluyen que utilizando este sistema la administración de gentamicina a los pacientes neonatos de extremado bajo peso es demasiado prolongada, lo que repercute en la concentración máxima alcanzada y por tanto en la efectividad del tratamiento con aminoglucósidos. Medicott y col. (2012) no identificaron una adsorción significativa de gentamicina en los filtros en línea que se encuentran disponibles en estos sistemas de infusión.

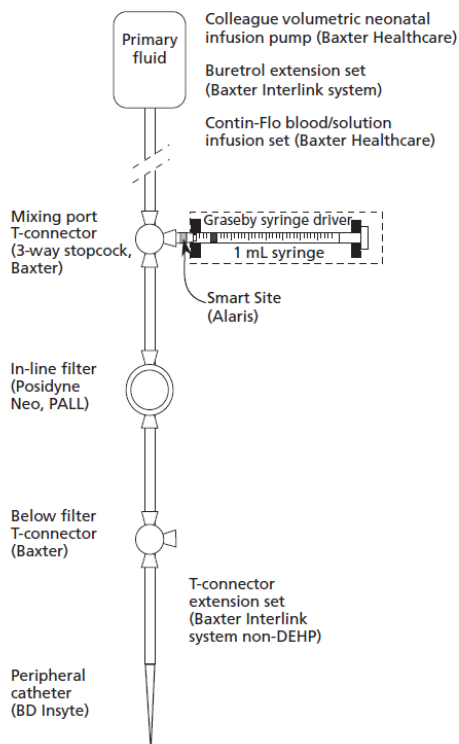


Figura 3.7. Sistema de infusión neonatal (Medlicott, 2012)

Por otra parte, por tratarse de pacientes con requerimientos de dosis muy pequeños los errores en los cálculos de las diluciones así como en las cantidades de fármaco en los espacios muertos de las jeringas pueden ser la causa de errores de elevada repercusión en pacientes neonatos (Koren, 1997). Campino y col. (2013) cuantificaron la imprecisión de las preparaciones de vancomicina y tobramicina a partir de la presentación del medicamento dosificada para pacientes adultos, que habían sido preparadas por las enfermeras de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales según el protocolo de la unidad, mediante la determinación analítica de la concentración del fármaco. De las 91 muestras que analizaron detectaron que un 37,9% de las concentraciones de fármaco

analizadas en las preparaciones se desviaban del valor teórico un porcentaje superior al 10%.

Otra fuente de error habitual son los registros incorrectos de los horarios de administración del fármaco e imprecisión en los tiempos de extracción de las muestras. En un estudio realizado por van der Meer y col. (2012) en el que analizaron un total de 1123 registros de administración de vancomicina a pacientes neonatos sobre los que se habían introducido numerosos errores del tipo: extracción de la muestra 2 horas antes o después, o registro de la última dosis dos horas después, se observó que la influencia de estos pequeños errores sobre el modelado farmacocinético y estimación Bayesiana de los parámetros farmacocinéticos individuales era insignificante.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de intervención no aleatorizado (cuasi-experimental) con medidas pre y post intervención y dos grupos de estudio: *control* (histórico) e *intervención*.

El periodo de estudio incluyó desde Junio de 2008, momento en que se dispone de técnica analítica para la determinación de los niveles plasmáticos de vancomicina, a Junio de 2011 (pre-intervención o *grupo control*) y desde Noviembre de 2012 a Diciembre de 2013 (*grupo intervención*). El tiempo entre ambos periodos constituyó una fase intermedia del estudio en el que se llevó a cabo el análisis farmacocinético: selección del modelo farmacocinético poblacional (ver epígrafe [4.2.3](#)) y diseño del nomograma de dosificación de vancomicina (ver epígrafe [4.2.5](#)).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Centro ([Anexo-5](#)). La población de pacientes neonatos incluidos en el estudio recibió el tratamiento con vancomicina y se le realizaron las determinaciones de la concentración plasmática de vancomicina, en el contexto de la práctica clínica habitual, de acuerdo con el criterio del neonatólogo responsable de su cuidado ([Anexo-4](#)).

4.1.1 Población de estudio

La población de estudio está constituida por los pacientes neonatos prematuros ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales o Unidad Neonatal del Hospital General Universitario de Ciudad Real tratados con vancomicina durante los periodos de estudio.

4.1.1.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes neonatos prematuros (edad gestacional menor o igual a 37 semanas) con sepsis confirmada o presunta, en tratamiento con vancomicina en los que se había realizado alguna determinación de la concentración plasmática del fármaco.

4.1.1.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes neonatos con insuficiencia renal previa (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl o diuresis inferior a 1 ml/kg/h) al periodo de tratamiento con vancomicina y los de edad postconcepcional superior a 37 semanas.

Asimismo, se excluyeron del estudio los pacientes neonatos que a pesar de cumplir los criterios de inclusión de pacientes descritos en el apartado anterior no tenían registrada en la historia clínica la información completa (ej: ausencia del registro del tiempo de toma de muestra de sangre para determinar la concentración plasmática de vancomicina o registros documentados de las dosis administradas).

4.1.2 Grupo control

Grupo control (histórico o retrospectivo): pacientes neonatos prematuros tratados con vancomicina durante el período comprendido entre Junio de 2008 y Junio de 2011.

En estos pacientes la dosis inicial de vancomicina se seleccionó de acuerdo con el nomograma de dosificación específico de la población neonatal publicado en

el manual Neofax® (Young, 2007) descrito en el epígrafe 4.1.5 ([Tabla 4.1](#)). Una vez alcanzado el estado estacionario (a partir de las 35-50 horas) se extrajo una muestra de sangre del paciente (C_{\min} o C_{valle}). A partir de este momento, la individualización posológica se realizó con ayuda de la información suministrada por esta determinación y el criterio clínico del neonatólogo de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales responsable del paciente. En este grupo la individualización posológica se realizó con el objetivo de alcanzar una C_{\min} comprendida entre 5 y 10 mcg/ml hasta que las recomendaciones actuales para dosificación de vancomicina en pacientes adultos fueron publicadas (Rybak, 2009). A partir de ese momento, en el hospital se consideró oportuno implantar estas recomendaciones también en pacientes neonatos y, en consecuencia, la vancomicina se dosificó utilizando el nomograma Neofax® pero con el objetivo de alcanzar una C_{\min} comprendida entre 10 y 15 mcg/ml.

La inclusión de pacientes en el *grupo control* se hizo de forma secuencial mediante la elaboración de un listado de pacientes neonatos a los que se les había realizado alguna determinación de concentración plasmática de vancomicina durante las fechas incluidas en este periodo de estudio. Para ello, se utilizó el programa informático de laboratorio (Siglo®).

4.1.3 Grupo intervención

Grupo intervención (prospectivo): pacientes neonatos prematuros tratados con vancomicina durante el período comprendido desde Noviembre 2012 hasta Diciembre 2013.

La pauta posológica inicial de vancomicina se seleccionó con ayuda del nomograma obtenido con la información del *grupo control* (ver epígrafe 5.3.2 [Tabla 5.35](#)). Una vez alcanzado el estado estacionario (a partir de las 35-50 horas) se obtuvo una muestra de sangre del paciente (C_{\min} o C_{valle}). En estos

pacientes, la individualización posológica se realizó desde la unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia con la información suministrada por esta determinación y el modelo farmacostatístico seleccionado a partir de los datos del *grupo control* (ver epígrafe [5.3.1](#)). En este grupo la individualización posológica se realizó con el objetivo de alcanzar una C_{\min} comprendida entre 10 y 15 mcg/ml.

La individualización posológica en horario de inactividad de la unidad de Farmacocinética Clínica se realizó con la información aportada por la determinación de la concentración plasmática de vancomicina y el criterio del clínico.

La inclusión de pacientes en el *grupo intervención* se hizo de forma continuada a medida que se solicitaban las determinaciones de niveles plasmáticos de vancomicina para pacientes neonatos prematuros y estos cumplían los criterios de inclusión de pacientes en el estudio.

4.1.4 Intervención

Según se detalla en el epígrafe [3.3.5](#), los nomogramas de dosificación de vancomicina en pacientes neonatos están diseñados para alcanzar una concentración plasmática mínima comprendida entre 5 y 10 mcg/ml. Sin embargo, este ámbito de concentraciones no está plenamente justificado (ver epígrafe [3.3.2](#)) y actualmente la tendencia es individualizar la pauta posológica de vancomicina para alcanzar una concentración plasmática mínima comprendida entre 10 y 15 mcg/ml (Rybak, 2009).

La intervención farmacéutica realizada en los pacientes neonatos que integran el *grupo intervención* se detalla a continuación.

A partir de la información obtenida en el *grupo control* se validaron, con ayuda del programa informático PKS® (Abbott), tres **modelos farmacoestadísticos de vancomicina en neonatos prematuros** (Seay, 1994; Marqués, 2010; Hoog, 2001). Además, se construyó un **nomograma para la dosificación inicial** de vancomicina en el que se consideró el ámbito terapéutico para la concentración plasmática mínima entre 10-15 mcg/ml. La aplicación del nomograma anterior y la posterior individualización posológica a partir de la **monitorización farmacocinética** de la concentración plasmática mínima, constituyó la intervención farmacéutica realizada en este grupo de estudio.

Para facilitar la utilización y aceptación del nomograma desarrollado se realizó una campaña de **difusión** del mismo **en el entorno**. Además, de forma simultánea, se realizó una actuación educativa dirigida a los profesionales médicos con el objetivo de poner de manifiesto el valor añadido de la monitorización farmacocinética en la individualización posológica de la vancomicina en general y en el cuidado de los pacientes neonatos, subsidiarios de este tratamiento, en particular. Para ello, el estudio farmacocinético realizado y los resultados alcanzados en el *grupo control* se presentaron en sesión clínica a los profesionales que integran la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Además, se facilitó el nomograma al neonatólogo colaborador en este estudio mediante envío por correo electrónico solicitándole la máxima difusión entre sus compañeros. Seguidamente, tras su valoración y consentimiento, se realizó la difusión del nomograma al resto de profesionales a través de la intranet del hospital.

Por otra parte, desde que se inició la intervención farmacéutica (noviembre de 2012) una vez solicitada la determinación de niveles plasmáticos de

vancomicina de pacientes neonatos prematuros, el farmacéutico de la unidad de Farmacocinética Clínica recogía, de forma prospectiva, la información clínica del paciente necesaria para realizar la monitorización farmacocinética (edad gestacional, edad postnatal, peso, talla, tratamiento concomitante, historia de dosificación y momento de la extracción analítica). Por último, a partir de los valores de concentración plasmática de antibiótico y la situación clínica del paciente se emitía el informe farmacocinético correspondiente en el que se detallaba la recomendación de ajuste posológico del antibiótico.

4.1.5 Tratamiento

Ante la sospecha de una sepsis tardía, de acuerdo con las recomendaciones de manejo de pacientes neonatos prematuros, se inicia tratamiento empírico con antibiótico de cobertura para gérmenes gram positivos y gram negativos; esto es, se inició tratamiento con vancomicina asociada a un aminoglucósido (habitualmente amikacina).

La dosis inicial de **vancomicina** se seleccionó en el *grupo control* según el nomograma de dosificación en neonatos vigente en el hospital en el momento en que se inició el estudio y publicado en el manual Neofax® (Young, 2007). Este nomograma está diseñado para alcanzar una concentración plasmática mínima comprendida entre 5 y 10 mcg/ml y la dosis recomendada de vancomicina varía en función del diagnóstico, siendo de 10 mg/Kg para el tratamiento de bacteriemia y de 15 mg/Kg para el tratamiento de meningitis. Los intervalos de dosificación recomendados en función de la edad postconcepcional y de la edad postnatal se detallan en la Tabla 4.1. En el *grupo intervención*, la selección de esta pauta inicial se realizó con ayuda del nomograma obtenido en esta primera fase del estudio (ver epígrafe 5.3.2 [Tabla 5.35](#)).

Tabla 4.1. Intervalos de dosificación de vancomicina en neonatos de acuerdo con la edad postconcepcional y la edad postnatal de los pacientes (Young, 2007)

EPC (semanas)	EPN (días)	Intervalo (h)
≤ 29	0-14	18
	>14	12
30-36	0-14	12
	>14	8
37-44	0-7	12
	>7	8
≥ 45	TODOS	6
EPC: Edad postconcepcional; EPN: Edad postnatal		

La individualización posológica del tratamiento de vancomicina en el *grupo control* se realizó de acuerdo con los niveles plasmáticos de vancomicina y el criterio adoptado por el neonatólogo. Como norma general en la individualización posológica del tratamiento, el neonatólogo mantuvo la dosis por unidad de peso y por toma (mg/Kg) y modificó, en caso necesario, la frecuencia de administración, ajustándola al intervalo posológico anterior o posterior, de acuerdo con el nomograma descrito en la Tabla 4.1.

La administración de vancomicina se realizó por el personal de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal mediante perfusión intravenosa de 60 minutos de duración. Para ello, se utilizó una bomba de jeringa Alaris® de presión positiva diseñada para la administración muy exacta de infusiones de pequeño volumen (volúmenes decimales). En esta bomba se acopla la jeringa cargada con la cantidad de fármaco suficiente para compensar los volúmenes que se quedan remanentes en la alargadera así como en la jeringa al finalizar la infusión. Una vez cargada la jeringa en la bomba, se purgan automáticamente jeringa y alargadera, se programa la velocidad de infusión específica y se

conecta la alargadera al punto de acceso del paciente para iniciar, a partir de este momento, la perfusión. La exactitud volumétrica normal de este sistema es de $\pm 2\%$ (ml/h).

Para la preparación del fármaco se reconstituyó un vial de 500 mg de vancomicina con 10 ml de agua para inyectable. La solución resultante de concentración 50 mg/ml se diluyó con cloruro sódico al 0,9% hasta obtener una concentración final de 5 mg/ml.

La dosis inicial de **amikacina** se seleccionó de acuerdo con el siguiente nomograma:

Tabla 4.2. Nomograma de dosificación de amikacina en neonatos de acuerdo con la edad postconcepcional y la edad postnatal de los pacientes (Young, 2007)

EPC (semanas)	EPN (días)	Dosis (mg/Kg)	Intervalo (h)
≤ 29*	0-7	18	48
	8-28	15	36
	≥ 29	15	24
30-34	0-7	18	36
	≥ 8	15	24
≥ 35	TODOS	15	24
* o asfixia significativa, DAP, o tratamiento con indometacina			
EPC: Edad postconcepcional; EPN: Edad postnatal; DAP: Ductus Arterioso Persistente			

Dado que el hospital no dispone de técnica analítica para la determinación de aminoglucósidos en muestras plasmáticas, la individualización posológica de amikacina se realizó de acuerdo con los criterios de dosificación especificados en el nomograma que se muestra en la Tabla 4.2.

La administración de amikacina se realizó con ayuda de una bomba de jeringa en perfusión intravenosa de 30 minutos de duración.

4.1.6 Variables estudiadas

Las variables biométricas, clínicas y farmacoterapéuticas se obtuvieron de la historia clínica del paciente. La información relacionada con las variables analíticas y microbiológicas necesarias para desarrollar el estudio se obtuvieron a través de la intranet del hospital utilizando el programa de laboratorio (Siglo®).

4.1.6.1 Variables biométricas y función renal

En la Tabla 4.3 se resumen las variables biométricas y de función renal recogidas en el estudio.

Tabla 4.3. Variables biométricas y de función renal del paciente recogidas en el estudio

	Variable	Característica
BIOMÉTRICAS	Sexo	Binaria (0- mujer; 1-hombre)
	Edad gestacional (semanas)	Continua
	Edad postnatal (días)	Continua
	Edad postconcepcional (semanas)	Continua
	Peso al nacimiento (Kg)	Continua
	Peso el día de la determinación (Kg)	Continua
	Longitud al nacimiento (cm)	Continua
	Superficie corporal (m ²)	Continua
	Perímetro craneal al nacimiento (cm)	Continua
	Pequeño para la edad gestacional	Binaria (0-no; 1-si)
FUNCIÓN RENAL	Creatinina sérica (mg/dl)	Continua
	Urea (mg/dl)	Continua
	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73m ²)	Continua

La **edad postconcepcional** se calculó como la suma de edad gestacional (EG) y edad postnatal (EPN). Para su cálculo se pasó la edad gestacional a días, se le sumaron los días extra de la EG y la EPN; el total se dividió entre 7 días con el fin de expresar la edad postconcepcional en semanas.

La **superficie corporal** se calculó mediante la fórmula de DuBois (1916) (Ecuación 4.1).

Ecuación 4.1.

$$SC (m^2) = \frac{[\text{Peso (kg)}^{0,425} \times \text{Talla (cm)}^{0,725} \times 71,84]}{10^4}$$

Se registró la **creatinina sérica** (mg/dl) en distintas ocasiones. El valor registrado al inicio del tratamiento se utilizó como valor basal. Además del valor basal de creatinina sérica se registraron los valores correspondientes al día de la determinación plasmática de vancomicina y al valor más elevado que se hubiera registrado durante el periodo de tratamiento con vancomicina (hasta al menos 3 días después de finalizar el tratamiento).

El método utilizado para la determinación cuantitativa de la creatinina sérica fue el propuesto por Jaffe (1880).

El **aclaramiento de creatinina** se calculó mediante la fórmula de Schwartz (1984), detallada en la ecuación 4.2, al inicio del tratamiento (basal) y el día de la determinación de la concentración plasmática de vancomicina.

Ecuación 4.2

$$\text{CrCl} \left(\frac{\frac{\text{ml}}{\text{min}}}{1,73\text{m}^2} \right) = \frac{[\text{Talla (cm)} \times k]}{\text{Cr} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}$$

En la que:

K= 0,33 (constante para los prematuros hasta 1 año de vida)

4.1.6.2 Variables clínicas

En la Tabla 4.4 se resumen las variables clínicas recogidas en el estudio.

Tabla 4.4. Variables clínicas del paciente recogidas en el estudio

	Variable	Característica
RELACIONADAS CON GRAVEDAD	APGAR (1-5 min)	Ordinal
	CRIB-II	Discreta
	Tipo de reanimación cardiopulmonar	Ordinal (0-no; 1-tipo I; 2-tipo II; 3-tipo III; 4- tipo IV)
	DAP significativo	Binaria (0- no; 1-si)
RELACIONADAS CON DIAGNÓSTICO	Sepsis tardía por germen gram positivo	Nominal (0- sospecha; 1- clínica; 2- confirmada)
	Sepsis tardía confirmada por germen gram negativo	Binaria (0- no; 1-si)
	Microorganismo/s	Nominal
COMPLICACIONES	CMI (mg/L)	Discreta
	PCR (mg/L)	Continua
	Muerte antes del alta hospitalaria	Binaria (0- no; 1-si)
	Candidiasis invasiva	Binaria (0- no; 1-si)
OTRAS	Estancia hospitalaria (días)	Continua
CRIB-II: Clinical Risk Index for Babies-II; DAP: Ductus Arterioso Persistente; PCR: proteína C reactiva; CMI: concentración mínima inhibitoria		

El **índice Clinical Risk Index for Babies II** (CRIB-II), descrito en el [epígrafe 3.1.3](#), se calculó mediante la calculadora electrónica de la Sociedad Francesa de Anestesia y Reanimación disponible en: <http://www.sfar.org/scores2/crib22.html>. Las variables necesarias para estimar este índice de riesgo se obtuvieron de la historia clínica del paciente. El exceso de bases utilizado para su cálculo fue el de la gasometría al nacimiento que estaba disponible en la gráfica de enfermería recogida en la historia clínica del paciente.

Se consideró que un neonato prematuro tenía **ductus arterioso persistente** termodinámicamente significativo si había recibido tratamiento con indometacina o ibuprofeno para el cierre farmacológico del ductus.

El **diagnóstico de sepsis tardía** se clasificó como ‘confirmada’ (germen gram positivo) o ‘clínica’ de acuerdo con el diagnóstico reflejado en el informe clínico de alta elaborado por el neonatólogo y localizado en la historia clínica del prematuro. Se clasificó como ‘sospecha de sepsis’ si en el informe de alta no figuraba entre los diagnósticos infecciosos ninguno de los tipos de sepsis tardía indicados.

Se registró también si el informe clínico incluía algún diagnóstico de sepsis tardía por germen gram negativo u hongo y el microorganismo responsable.

Para calcular la **incidencia de sepsis tardía confirmada** (por germen gram positivo) en ambos períodos de reclutamiento de pacientes (*grupo control*: Junio 2008 a Junio 2011; *grupo intervención*: Noviembre 2012 a Diciembre 2013) se valoró el número de neonatos con este tipo de sepsis y se tomó como referencia a todos los recién nacidos ingresados en el Servicio de Neonatología (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Medios y Mínimos) durante los periodos de estudio. Este dato fue facilitado por la unidad de Control de Gestión del hospital.

En las sepsis confirmadas con hemocultivo positivo para germen gram positivo se registró el microorganismo aislado, la concentración mínima inhibitoria y las fechas del primer hemocultivo positivo y negativo (tiempo hasta negativización del hemocultivo o duración de la bacteriemia).

Los valores de **concentración mínima inhibitoria** de vancomicina de los microorganismos aislados en los hemocultivos, en aquellos casos en los que fue determinada, fueron facilitados por el Servicio de Microbiología Clínica. El método utilizado para la determinación de la CMI fue el de microdilución en caldo.

En las casos de sepsis (confirmada por germen gram positivo o clínica) se registró si había alteración del valor de **proteína C reactiva** en sangre por encima de 10 mg/L y en tal caso las fechas del primer valor de PCR elevado y primer valor normal (tiempo hasta normalización del marcador inflamatorio).

4.1.6.3 Variables farmacoterapéuticas

En la Tabla 4.5 se resumen las variables farmacoterapéuticas recogidas en el estudio.

Tabla 4.5. Variables relacionadas con el tratamiento que reciben los pacientes recogidas en el estudio

	Variable	Característica
VANCOMICINA	Dosis de vancomicina (mg/Kg/dosis)	Continua
	Intervalo posológico de vancomicina (h)	Nominal
	C _{min} de vancomicina (mcg/ml)	Continua
	Modificación pauta posológica tras C _{min}	Nominal (0- No; 1- dosis; 2- intervalo)
	Nº de ciclos de vancomicina	Discreta
	Duración total tratamiento vancomicina (días)	Continua
	Indometacina/ibuprofeno concomitante	Binaria (0- no; 1-si)
OTROS FÁRMACOS	Dopamina concomitante	Binaria (0- no; 1-si)
	Nutrición parenteral concomitante	Binaria (0- no; 1-si)
	Furosemida concomitante	Binaria (0- no; 1-si)
	Aminoglucósidos concomitante	Binaria (0- no; 1-si)
	Gentamicina exposición	Binaria (0- no; 1-si)
	Duración tratamiento gentamicina (días)	Continua
	Amikacina exposición	Binaria (0- no; 1-si)
	Duración tratamiento Amikacina (días)	Continua
	Anfotericina B liposomal exposición	Binaria (0- no; 1-si)
	Anfotericina B liposomal concomitante	Binaria (0- no; 1-si)
	Duración tratamiento anfotericina B liposomal (días)	Continua
	Aminoglucósidos con anfotericina B concomitante	Binaria (0- no; 1-si)

Se calculó la **dosis total diaria** de vancomicina (mg/Kg/día) tanto al inicio del tratamiento como la máxima recibida por tratamiento.

La **duración total del tratamiento con vancomicina** (días), o duración acumulada, se calculó como el sumatorio de días de tratamiento. En aquellos pacientes neonatos que recibieron más de un tratamiento con vancomicina o, lo que es lo mismo varios ciclos de tratamiento, por presentar episodios múltiples de sepsis tardía confirmada o presunta durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, se sumaron los días de duración de cada uno de los ciclos de tratamiento recibido.

4.1.6.4 Variables de resultado

Las variables de resultado se han clasificado en variables relacionadas con la efectividad de tratamiento, variables relacionadas con la seguridad del tratamiento y variables relacionadas con la monitorización farmacocinética.

Variables relacionadas con la efectividad del tratamiento:

Para valorar la efectividad del tratamiento antibiótico con vancomicina se ha analizado de forma individual cada episodio de sepsis tardía (confirmada por germen gram positivo o clínica) que ha requerido tratamiento con vancomicina en aquellos pacientes neonatos con episodios múltiples de sepsis. Se ha considerado un mismo episodio de sepsis cuando el periodo de tiempo transcurrido entre dos tratamientos fue inferior a 72 horas. Se ha excluido de este análisis los tratamientos en los que el antibiótico se utilizó por sospecha de sepsis.

La duración del tratamiento con vancomicina se ha considerado como un parámetro subrogado de efectividad del tratamiento en los casos de diagnóstico de sepsis. A esta variable se le ha denominado **curación clínica** y se ha expresado en días, ya que el tratamiento empírico con vancomicina se inicia ante la sospecha de sepsis tardía y se suspende bajo criterio del clínico cuando considera que hay curación clínica (bien por normalización del estado clínico, hemograma y/o proteína C reactiva y negativización de hemocultivo en el caso de la sepsis confirmada).

Para analizar el tiempo transcurrido hasta la curación clínica se ha estimado el tiempo de supervivencia y se ha definido el estado del neonato en la última observación como:

- ‘curación’
- ‘fracaso’
- ‘perdido’.

Se ha considerado fracaso terapéutico en aquellos casos en los que el tratamiento con vancomicina se suspende y se inicia tratamiento con otro antibiótico de similar cobertura antimicrobiana, o bien se asocia rifampicina al tratamiento con vancomicina. También se ha considerado fracaso terapéutico la muerte del paciente durante el curso de la infección.

Se ha considerado perdido si durante el periodo de tratamiento con vancomicina el paciente era trasladado a otro hospital.

Se ha analizado la curación clínica en función del tipo de sepsis (confirmada o clínica) y del tiempo estimado de exposición al fármaco.

Variables relacionadas con la seguridad del tratamiento:

Las variables relacionadas con la seguridad del tratamiento recogidas en el estudio han sido la nefrotoxicidad y la ototoxicidad.

Se ha definido **nefrotoxicidad** o alteración de la función renal, como la presencia de oliguria, definida como diuresis menor de 1 ml/kg/h (registrada en un periodo de al menos 24 horas), en ausencia de otras causas objetivables que la justifiquen (restricción de líquidos, deshidratación, fracaso hemodinámico, disfunción vascular periférica, etc.) o elevación en los valores de creatinina sérica durante el tratamiento con vancomicina hasta valores patológicos (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl valor predominantemente oligúrico).

La presencia de oliguria se recogió de la historia clínica del prematuro a partir del registro médico de evolución.

Asimismo, de acuerdo con los criterios RIFLE del daño renal agudo (ver epígrafe [3.3.4.1](#)) también se ha considerado nefrotoxicidad cuando se produce un aumento del doble de la concentración plasmática de creatinina basal del paciente durante el periodo de tratamiento con vancomicina.

La nefrotoxicidad se ha evaluado como variable cualitativa binaria (Si/No). En los casos de nefrotoxicidad por vancomicina se registró además el día de inicio de la misma con objeto de medir el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con el antibiótico hasta el inicio de su desarrollo.

Se ha definido **ototoxicidad** como la presencia de hipoacusia determinada a partir de la prueba de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral realizada alrededor de los 3 meses de edad una vez superadas las 37 semanas de edad postconcepcional ([Anexo-3](#)). Para ello se ha clasificado el resultado de la

prueba en una variable binaria: ‘normal’ o ‘patológico’. En caso de resultado patológico este se ha clasificado como coclear o de transmisión.

Asimismo, se ha analizado el resultado de la prueba de otoemisiones acústicas evocadas transitorias realizadas al alta hospitalaria y se ha clasificado el resultado de la prueba en una variable binaria: ‘pasa’ o ‘no pasa’.

La prueba de otoemisiones acústicas evocadas transitorias se ha realizado a todos los pacientes neonatos prematuros de acuerdo con el programa de detección precoz de hipoacusia neonatal (ver [epígrafe 3.1.4](#)) y la prueba de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral únicamente se ha aplicado en los pacientes neonatos prematuros de riesgo que fueron seleccionados de acuerdo con el programa de seguimiento auditivo del Servicio de Otorrinolaringología.

Los resultados de la prueba de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral han sido obtenidos del registro de la consulta de otorrinolaringología pediátrica con la colaboración del facultativo responsable del seguimiento de los pacientes neonatos prematuros con riesgo auditivo.

Variables relacionadas con la monitorización farmacocinética:

Las variables relacionadas con la monitorización farmacocinética evaluadas en este estudio han sido el porcentaje de concentraciones plasmáticas incluidas en el intervalo terapéutico de vancomicina establecido y el porcentaje de tiempo estimado en el que la concentración plasmática de vancomicina se sitúa por encima de la concentración plasmática objetivo seleccionada.

El **porcentaje de concentraciones plasmáticas incluidas en el intervalo terapéutico (IT)** constituye una variable que permite evaluar la efectividad farmacocinética de la intervención farmacéutica realizada. Por ello, se ha calculado en cada grupo de pacientes (*control e intervención*) el porcentaje de concentraciones plasmáticas de vancomicina que se sitúan en el IT de acuerdo con la ecuación 4.3.

Para valorar este resultado se ha tenido en cuenta en cada situación el IT objetivo, ya que como se ha descrito en apartados anteriores la individualización posológica en algunos pacientes del *grupo control* se realizó con el objetivo de alcanzar una concentración plasmática mínima (C_{\min}) comprendida entre 5 y 10 mcg/ml y para otros pacientes con el objetivo de alcanzar una C_{\min} comprendida entre 10 y 15 mcg/ml.

Ecuación 4.3

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ concentraciones incluidas en el IT}}{\text{N}^{\circ} \text{ total de concentraciones realizadas}} \times 100$$

Además, con el objetivo de **validar el nomograma** de dosificación inicial diseñado con la información aportada por el *grupo control* (ver epígrafe 5.3.2 [Tabla 5.35](#)) se ha calculado el porcentaje de concentraciones plasmáticas de vancomicina que tras su aplicación se sitúan en el IT de vancomicina establecido (10-15 mcg/ml) utilizando para ello la ecuación 4.4.

Se ha considerado válido el nomograma de dosificación diseñado si tras la aplicación de este se obtiene un aumento significativo del número de las concentraciones plasmáticas de antibiótico incluidas en el IT seleccionado del antibiótico.

Ecuación 4.4

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ concentraciones incluidas en el IT utilizando el nomograma}}{\text{N}^\circ \text{ total de concentraciones realizadas utilizando el nomograma}} \times 100$$

También se ha calculado el **porcentaje de tiempo estimado en el que la concentración plasmática de vancomicina se sitúa por encima de la concentración plasmática objetivo** en cada ciclo de tratamiento. Este cálculo se ha realizado mediante estimación Bayesiana individual con ayuda del programa informático PKS® a partir de la ecuación 4.5.

Los valores de concentración plasmática objetivo seleccionados fueron entre 10 y 15 mcg/ml de acuerdo con los puntos de corte de las recomendaciones para el intervalo terapéutico en adultos descritas en el epígrafe [3.3.2](#).

Ecuación 4.5

$$\frac{\text{Tiempo (h) por encima concentración objetivo}}{\text{Duración del tratamiento (h)}} \times 100$$

4.1.7 Cálculo del tamaño muestral

Debido a que los valores de las concentraciones plasmáticas de vancomicina incluidos en el intervalo terapéutico están considerados como un parámetro subrogado de efectividad y seguridad del tratamiento, se ha realizado el cálculo del tamaño de muestra (número de muestras de concentración plasmática de vancomicina) necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la proporción de concentraciones plasmáticas de vancomicina obtenidas en cada uno de los dos grupos que integran este estudio: *grupo control*

y *grupo intervención* incluidas en el intervalo terapéutico objetivo. Para esta estimación se ha fijado como objetivo un incremento del 30% en el *grupo intervención*. Este valor es similar al obtenido por Aguilar y col. (2008) (26%) y al obtenido por Crumby y col. (2009) (32%).

Se ha utilizado la fórmula de cálculo del tamaño muestral para comparar dos riesgos en grupos independientes indicada a continuación (Domenech, Bonillo & Granero, 2005):

Ecuación 4.6

$$n_1 = \frac{[Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(r+1)R(1-R)} + z_{\beta} \sqrt{R_0(1-R_0) + rR_1(1-R_1)}]^2}{r(R_1 - R_0)^2}$$

$$n_0 = r \cdot n_1$$

Ecuación 4.7

$$R = \frac{R_1 + r \cdot R_0}{1 + r}$$

Ecuación 4.8

En las que:

r = razón entre grupos (n_0/n_1)

n_0 = tamaño de muestra en el control

n_1 = tamaño de muestra en el grupo intervención

R_0 = proporción de incidencia o riesgo en el grupo control

R_1 = proporción de incidencia o riesgo en el grupo intervención

R = proporción de incidencia o riesgo en la población total

$Z_{\alpha/2}$ = valor de la Ley Normal para el riesgo α deseado (normalmente 5%)

Z_{β} = valor de la Ley Normal para el riesgo β deseado (normalmente 20% y su complementario, la potencia estadística, 80%)

4.2 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

La información de las concentraciones plasmáticas obtenidas en el *grupo control* se utilizó para:

- Seleccionar el modelo farmacocinético poblacional a implementar en el programa informático PKS® (Abbott) y así realizar la individualización posológica de vancomicina en los pacientes neonatos prematuros del *grupo intervención*.
- Construir un nomograma de dosificación para seleccionar la pauta posológica inicial de vancomicina en los pacientes que constituyeron el *grupo de intervención*.

4.2.1 Extracción de las muestras de sangre

El estándar de práctica de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina se fundamenta en la extracción de una muestra de sangre cuando se alcanza el estado estacionario (transcurridas entre 35 y 50 horas desde el inicio de tratamiento), inmediatamente antes de la administración de la toma siguiente (concentración valle o C_{\min}). Respetando estas condiciones, el número de muestras de sangre extraídas así como los tiempos de muestreo estuvieron sujetos al criterio del neonatólogo, ya que esta actividad forma parte de la fase de seguimiento de los pacientes y está sujeta a la evolución del paciente así como a la necesidad de modificar el esquema posológico inicialmente seleccionado para el paciente.

La extracción de la muestra de sangre se llevó a cabo mediante punción venosa directa. Excepcionalmente, se extrajo del catéter venoso central en aquellos pacientes prematuros a los que se les practicaron extracciones múltiples. Las muestras se recogieron en tubos Microtaniner® sin anticoagulantes y se analizaron de forma inmediata.

4.2.2 Técnica analítica

La determinación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina se realizó en el Servicio de Análisis Clínico (Laboratorio de Urgencias).

El método analítico empleado para la determinación de las concentraciones plasmáticas del antibiótico fue el de **inmunoinhibición turbidimétrico** potenciado con partículas. El fármaco ligado a partículas (FLP) se enlaza al anticuerpo específico del analito (Ab) formando agregados insolubles que producen dispersión de la luz. El analito no ligado a partículas en la muestra del paciente compete con el FLP por los sitios de enlace del anticuerpo, lo cual inhibe la formación de agregados insolubles. La velocidad y cantidad de agregación de partículas es inversamente proporcional a la concentración de analito en la muestra. El esquema de la reacción química se detalla a continuación:



Como parte del control de calidad de la técnica analítica se analizaron diariamente un mínimo de dos muestras control. Asimismo, el reactivo se calibra cada 14 días (en condiciones de funcionamiento óptimas).

Esta técnica analítica se desarrolla utilizando un Analizador: Synchron® LX 725 i de Beckman-Coulter. Se construyeron rectas de calibrado con un ámbito de concentraciones comprendido entre 3,5 y 40 mcg/ml. En las condiciones experimentales en las que se ha desarrollado el estudio el límite de detección del método fue de 0,1 mcg/ml. La exactitud del método se determinó a partir del error sistemático medio obteniendo un valor medio del 5,25% y la precisión a partir del coeficiente de variación cuyo valor medio obtenido fue 8,45%.

4.2.3 Selección del modelo farmacocinético poblacional

La farmacocinética de vancomicina ha sido ampliamente estudiada en pacientes neonatos. En la bibliografía se han descrito numerosos modelos farmacostatísticos que difieren principalmente en el método de análisis de los datos y las covariables relacionadas con los parámetros farmacocinéticos ([Anexo-1](#)).

Para la selección de un modelo farmacocinético de vancomicina en pacientes neonatos prematuros y su posterior aplicación en la individualización posológica se evaluó la capacidad predictiva (exactitud y precisión) de tres modelos farmacocinéticos poblacionales monocompartimentales previamente publicados (Seay, 1994; Marqués, 2010; Hoog, 2000). Para ello, los parámetros farmacocinéticos y la variabilidad interindividual de los modelos seleccionados (Tabla 4.6) se suministraron al programa PKS® v.1.0 (Abbott) y utilizando el modelo monocompartimental abierto con eliminación de primer orden, como modelo farmacocinético estructural, se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de vancomicina predichas por cada modelo.

Tabla 4.6. Parámetros farmacocinéticos y variabilidad interindividual de los modelos farmacocinéticos evaluados en este estudio.

	Seay (1994)	Marqués (2010)	Hoog (2001)
CL (L/h/kg)	0,0626 x 0,455 ^{z1} x 0,656 ^{z2} (z1=1 si Da) (z2=1 si EG≤32)	0,00192 x EPC x (1+0,65 x AMX)	0,057 (DE: 0,0018)
CV% CL	36,2	35,6	31
Vd (L/kg)	0,496	0,572 x (1-0,344 x SPI)	0,43 (DE: 0,013)
CV% Vd	19,3	19,3	25

CL: aclaramiento plasmático; Vd: volumen de distribución; CV: coeficiente de variación;
Da: dopamina; EG: edad gestacional; EPC: edad postconcepcional; AMX: amoxicilina-clavulánico;
SPI: espirolactona. DE: Desviación estándar.

La selección del modelo se realizó de acuerdo con la exactitud y precisión de las predicciones de las concentraciones plasmáticas de acuerdo con la teoría de errores propuesta por Sheiner y Beal (1981). La **exactitud** de predicción se determinó con la media del error relativo de predicción (ERM) y la **precisión** de la predicción con raíz cuadrada del error cuadrático medio (RECM) de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$ERM_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \frac{q_i - q^*}{q^*} \quad \text{Ecuación 4.9}$$

$$RECM = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \left[\frac{q_i - q^*}{q^*} \right]^2} \quad \text{Ecuación 4.10}$$

En las que:

q_i : concentración plasmática estimada de acuerdo con los parámetros del modelo en el i -ésimo paciente.

q^* : valor de la concentración plasmática experimental obtenida en el i -ésimo paciente.

Así, cuando el intervalo de confianza 95% (IC95%) de la media del error relativo incluyó el cero se consideró que las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo evaluado no presentaban diferencias significativas con las concentraciones plasmáticas observadas.

El análisis de la exactitud y la precisión se realizó para todas las determinaciones experimentales de las concentraciones plasmáticas a partir de los parámetros típicos poblacionales proporcionados por los modelos farmacocinéticos indicados (Tabla 4.6) (predicción *a priori*) y posteriormente para la segunda y sucesivas determinaciones de concentración plasmática de vancomicina del paciente, teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos individuales del paciente obtenidos mediante estimación bayesiana individual a partir de las concentraciones plasmáticas observadas previamente y el modelo poblacional evaluado (predicción *a posteriori*).

4.2.4 Estimación Bayesiana de los parámetros farmacocinéticos individuales

La estimación de los parámetros cinéticos individuales mediante el método Bayesiano se realizó con el programa PKS® v.1.0 (Abbott). Para ello, se realizó el ajustado de los datos experimentales de concentración plasmática-tiempo disponibles por paciente a las ecuaciones matemáticas proporcionadas por el modelo cinético y se estimaron los parámetros individuales que dan lugar a una suma de cuadrados mínima de acuerdo con la siguiente ecuación:

Ecuación 4.11

$$SS = \sum_{i=1}^n \frac{(C_i - f^{(P,t)})^2}{\sigma_{c_i}^2} + \sum_{j=1}^p \frac{(\bar{P} - P_j)^2}{\sigma_{\bar{P}}^2}$$

En la que:

n: número de pares de valores experimentales disponibles en el individuo

C_i : valores observados de dichas concentraciones

$f^{(P,t)}$: valores de concentración predichos de acuerdo con el modelo cinético propuesto

σ_{c_i} : varianza residual de las concentraciones observadas

p: número de parámetros a estimar.

\bar{P} : valores medios poblacionales de los parámetros farmacocinéticos.

P_j : parámetros farmacocinéticos estimados en el individuo

$\sigma_{\bar{P}}$: la varianza interindividual de los parámetros en la población.

Las ecuaciones matemáticas para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina de acuerdo con el modelo farmacocinético seleccionado (monocompartimental lineal) y el método de administración del fármaco (perfusión intravenosa) se detallan a continuación:

$$C(t) = \frac{K_0}{CL} \cdot (1 - e^{-Kel \cdot d}) \cdot e^{-Kel \cdot (t-d)} \quad \text{Ecuación 4.12}$$

$$Kel = \frac{CL}{Vd} \quad \text{Ecuación 4.13}$$

En las que:

CL: aclaramiento total o plasmático del fármaco (L/h)

Vd: volumen de distribución total del fármaco (L)

Kel: constante de eliminación de primer orden (h^{-1})

C(t): concentración plasmática del fármaco (mg/L) determinada para cada tiempo (t)

K_0 : velocidad de perfusión (mg/h).

d: tiempo de duración de la infusión (h)

t: tiempo de toma de muestra; es decir, tiempo transcurrido desde el inicio de la perfusión del fármaco (h)

4.2.5 Diseño del nomograma de dosificación de vancomicina

A partir de los valores de los parámetros farmacocinéticos individuales (CL y Vd), estimados según se detalla en el apartado anterior, se identificaron mediante un análisis de correlación las variables biométricas y de función renal de los pacientes neonatos que presentaban una correlación significativa con los parámetros farmacocinéticos.

Tras la identificación inicial de las covariables se procedió a la caracterización de subgrupos de neonatos farmacocinéticamente homogéneos, ya que sus requerimientos posológicos serán similares. Para ello, se comparó el valor medio de los parámetros farmacocinéticos en subgrupos de neonatos de acuerdo con los puntos de corte indicados para las mismas covariables preseleccionadas (Tabla 4.7) en otros nomogramas previamente publicados ([Anexo-2](#)).

Tabla 4.7. Puntos de corte analizados para las covariables preseleccionadas en este estudio

Variable	Puntos de corte analizados	Referencia
Peso (Kg)	Menor de 0,8 0,8-1,19 1,2-2 Mayor de 2	Taketomo (1993)
	Menor e igual de 1 Mayor de 1	Aguilar (2008)
Creatinina Sérica (mg/dl)	Menor de 0,65 0,65 – 0,94 0,95 – 1,2 Mayor de 1,2	Capparelli (2001)
	Menor e igual de 29 Mayor de 29	Neofax® (Young, 2007)
	Menor e igual de 14 Mayor de 14	Neofax® (Young, 2007)
	Igual y menor de 7 Mayor de 7	Taketomo (1993)
EPC: edad postconcepcional; EPN: edad postnatal		

Posteriormente, mediante regresión lineal múltiple se seleccionaron las covariables y sus puntos de corte a incluir en el nomograma. Para el diseño de las pautas posológicas en cada subgrupo de neonatos se realizaron predicciones individuales de la dosis e intervalo de dosificación necesario para alcanzar el ámbito terapéutico de concentraciones plasmáticas recomendado (10-15 mcg/ml).

4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado con ayuda del paquete estadístico implementado en el programa SPSS v.15.0 para Windows.

4.3.1 Estadística descriptiva

La presentación de datos descriptivos se ha realizado en función de si se trata de datos cuantitativos o categóricos. Los *datos cuantitativos* se han descrito mediante índices estadísticos basados en momentos (*media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95%*) si siguen una distribución normal o índices basados en ordenaciones (*mediana y cuartiles Haverage - Q_1 , Q_3*) si no la siguen. Los *datos categóricos* se han expresado como frecuencias absolutas y relativas (*proporciones o porcentajes*).

4.3.2 Comparación de medias

Para estudiar la igualdad de medias se han empleado pruebas paramétricas y no paramétricas. Entre las primeras se ha utilizado la prueba estadística *t-Student* (si se comparan dos muestras) y el *Análisis de la varianza (ANOVA)* (en caso de que se comparen más de dos muestras).

En el caso de la *Prueba t para muestras independientes*, los estadísticos calculados para cada variable han sido media, desviación estándar e intervalo de confianza 95%. En cuanto al *ANOVA de un factor* para determinar el efecto de una variable nominal u ordinal en una variable cuantitativa, se ha utilizado como contraste *post hoc* para estudiar entre qué medias existen diferencias el de *Bonferroni*. En este caso los estadísticos calculados han sido para cada grupo:

número de casos, media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95% para la media. En ambos casos se parte de la hipótesis nula de igualdad de medias y por tanto para un p-valor $<0,05$ se acepta que existen diferencias significativas entre las medias comparadas.

Para aplicar estas pruebas se deben cumplir los supuestos de homogeneidad de varianzas u homocedasticidad y distribución normal. No obstante, la *Prueba t* es bastante robusta a desviaciones de la normalidad y en el ANOVA cierto alejamiento de la normalidad tampoco parece ser problemático. En el caso de que no se hayan podido asumir igualdad de varianzas para contrastar la igualdad de medias se ha utilizado la prueba de Welch. En este caso, el análisis *post hoc* se ha realizado con la prueba de comparaciones múltiples de Tamhane.

Para comprobar si la distribución de una variable continua sigue la **ley Normal** en la población, con una media (μ) y variancia (σ^2), se ha utilizado la *prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov* que compara la distribución acumulada de los valores de la muestra con la distribución acumulada que se obtendría en el supuesto de que siguiera una ley Normal. Se ha aceptado la normalidad de la distribución (hipótesis nula) cuando se obtiene un p-valor $>0,05$. En el caso de muestras pequeñas (<30) se ha comprobado mediante la *prueba de Shapiro-Wilk* cuyo contraste se basa en la correlación entre los valores z_i , correspondientes a los valores observados x_i , y los valores z_{ni} dados por la ley Normal para áreas iguales a las proporciones acumuladas. En caso de normalidad absoluta, la correlación es igual a 1.

La **homogeneidad de varianzas** entre los grupos se ha verificado mediante la *prueba de Levene* que calcula la variabilidad de cada grupo a partir de la media del valor absoluto de las desviaciones entre cada observación y la media del grupo. Seguidamente se comparan las medias de las desviaciones en cada grupo

con una *prueba t* bilateral. Esta prueba no depende del supuesto de normalidad. Se ha aceptado la homogeneidad de variancias (hipótesis nula) cuando se obtiene un valor $p > 0,05$.

Cuando las variables cuantitativas han vulnerado la normalidad se han utilizado *pruebas no paramétricas o contrastes de distribuciones libres*, que no necesitan calcular parámetros ni suponer conocida ninguna ley de probabilidad subyacente en la población de la que se extrae la muestra, ya que en estos casos están dotadas de mayor potencia que las paramétricas.

Las pruebas no paramétricas utilizadas en este estudio han sido las pruebas de *U de Mann-Whitney*, de *Wilcoxon* y de *Kruskal-Wallis*.

La prueba *U de Mann-Whitney* se ha utilizado como alternativa a la *Prueba t* cuando la muestra es pequeña y la variable respuesta (Y) no se distribuye según ley Normal. Esta prueba contrasta si dos poblaciones muestreadas son equivalentes en su posición. Para ello se ordenan de forma ascendente todas las observaciones (independientemente de la muestra a la que pertenecen) y si las dos muestras proceden de la misma población, la suma de rangos de ambas muestras no debe ser muy distinta. Se ha asumido que las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas si el valor de p es inferior a 0,05. En el caso de muestras relacionadas se ha utilizado la prueba de *Wilcoxon* de los rangos con signo.

La prueba *Kruskal Wallis* se ha utilizado como alternativa al *análisis de la varianza de un factor* para el contraste de k medianas cuando se ha tenido dudas sobre la validez de las condiciones de ANOVA. Contrasta si varias muestras independientes proceden de la misma población y detecta las diferencias en localización de las distribuciones. Para ello se ordenan de forma ascendente

todas las observaciones asignando a cada una el rango que ocupa en el conjunto. Si al ordenarlas aparecen muy poco mezcladas se acepta la hipótesis nula, o lo que es lo mismo no hay diferencias entre los grupos ($p > 0,05$).

4.3.3 Comparación de frecuencias

Para comparar frecuencias observadas de dos variables categóricas con dos o más categorías se ha utilizado la prueba *Chi-cuadrado o χ^2 de Pearson*. Esta prueba trata de contrastar si los datos obtenidos en una muestra proceden o no de una población con una distribución determinada mediante comparaciones entre frecuencias observadas y frecuencias esperadas para dicha distribución. Se ha aceptado que ambas muestras proceden de poblaciones iguales (hipótesis nula) con un valor $p > 0,05$. El supuesto de aplicación de esta prueba es que la frecuencia esperada sea mayor o igual a 5 (si el número de intervalos en los que se divide la variable es 2) o que más del 20% de las frecuencias esperadas sean mayores o iguales a 5 (si el número de intervalos en los que se divide la variable es mayor 2). En el caso de muestras pequeñas (menor de 5) se ha optado por pruebas exactas (estadístico de Fisher).

4.3.4 Correlación

Para estudiar la posible asociación lineal entre dos variables cuantitativas se han utilizado técnicas de correlación (*coeficiente de correlación de Pearson*). Entre los supuestos para su aplicación figuran el que ambas variables sean normales y que la distribución conjunta siga una ley normal bivariante (nube de puntos con forma de elipse). Si no se cumplen estos supuestos se ha calculado el *coeficiente*

de correlación ordinal de Spearman. Se ha aceptado que existe relación lineal (hipótesis alternativa) con un valor $p < 0,05$.

Se ha analizado la correlación bivariada con gráficos de dispersión o puntos para confirmar visualmente que existe relación lineal.

4.3.5 Análisis multivariante

Para analizar la relación entre una variable dependiente cuantitativa y varias variables predictoras cuantitativas o categóricas se ha utilizado la **regresión lineal múltiple**. Los supuestos para aplicar esta técnica son: linealidad, homocedasticidad, independencia y normalidad.

El modelo con p variables se describe por la siguiente ecuación:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i \quad \text{Ecuación 4.14}$$

$i = 1, \dots, n$

En la que los coeficientes β_i se estiman siguiendo el criterio de mínimos cuadrados de manera que minimicen la suma de los residuales al cuadrado:

$$\sum_{i=1}^n e_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2 \text{ mínimo} \quad \text{Ecuación 4.15}$$

Para que la magnitud de los coeficientes de regresión beta se puedan comparar el procedimiento REGRESSION del programa estadístico SPSS calcula los coeficientes de regresión estandarizados que carecen de unidades de medida.

La suma de cuadrados total (SSY) de la variable dependiente se descompone en la parte explicada por la ecuación de regresión ajustada (SS) y la parte no ajustada o residual (SSE):

$$SSY = SS(X_1; \dots; X_p) + SSE \quad \text{Ecuación 4.16}$$

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 = \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2 + \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad \text{Ecuación 4.17}$$

El estudio de significación global de la ecuación de regresión se hace con la *prueba F* para comprobar si parte de la variación explicada por la ecuación de regresión es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Para valorar la bondad de ajuste del modelo se ha calculado el coeficiente de determinación (R^2) que es la proporción de la variación total explicada por la regresión:

$$R^2 = \frac{SSY - SSE}{SSY} \quad \text{Ecuación 4.18}$$

4.3.6 Análisis de supervivencia

Esta prueba se ha utilizado para describir la evolución del grupo de pacientes neonatos desde un estado inicial (inicio del tratamiento con vancomicina) hasta un estado terminal ('curación clínica') mediante la representación gráfica de las proporciones de supervivencia para diferentes intervalos de tiempo.

La función de supervivencia $S(t)$ o probabilidad acumulada de supervivencia indica la probabilidad de que un sujeto de la población sobreviva durante un intervalo de tiempo superior a t :

$$S(t) = Prob [T > t]$$

Ecuación 4.19

Para estimar esta función se ha utilizado el método no paramétrico de Kaplan-Meier que consiste en estimar la probabilidad de supervivencia ($S(t_j)$), con la ley multiplicativa, para cada tiempo completo diferente de t_j . Al inicio ($t_0=0$) la probabilidad de supervivencia vale uno ($S(0)=1$) porque todos los individuos están ‘sin evento’. Esta probabilidad va disminuyendo en los tiempos sucesivos en los que se producen los ‘eventos’. Al final, la probabilidad acumulada de supervivencia en el tiempo t_j se obtiene con la siguiente fórmula:

Ecuación 4.20

$$Prob [T > t_j] = \hat{S}(t_j) = \hat{S}(t_{j-1}) \times \hat{S}(t_j | t_{j-1})$$

Para comparar dos curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Mantel-Haenszel (Log Rank test) que compara el número de eventos observados en cada uno de los k grupos con el número de eventos esperados en el caso de que la ‘supervivencia’ fuera la misma en todos los grupos (hipótesis nula).

4.3.7 Medidas de asociación: Riesgo relativo

Para estimar el grado de asociación entre la exposición al factor (intervención) y la respuesta se han calculado el riesgo relativo o razón de riesgos (RR).

$$RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{a_1/n_1}{a_0/n_0}$$

Ecuación 4.21

En la que:

R_1 = riesgo de los expuestos (*grupo intervención*)

R_0 = riesgo de los no expuestos (*grupo control*)

a_1 = casos grupo de expuestos

a_0 = casos grupo de no expuestos

n_1 = total de sujetos grupo de expuestos

n_0 = total de sujetos grupo de no expuestos

La estimación del riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95% se ha realizado de acuerdo con la definición de la macro correspondiente en el paquete estadístico SPSS (Domenech, Bonillo & Granero, 2005). Un RR=1 indica que no existe asociación entre la exposición y la respuesta, por tanto el IC95% debe excluir este valor para ser estadísticamente significativo.

5. RESULTADOS

5.1 PACIENTES Y TRATAMIENTO

5.1.1 Población de estudio

Durante los periodos de reclutamiento de pacientes en el estudio se evaluó un total de 84 pacientes neonatos (55 en el *grupo control* y 29 en el *grupo intervención*) y se excluyeron, por no cumplir los criterios de inclusión o porque reunían algún criterio de exclusión, 6 pacientes neonatos: 1 en el *grupo control* por haber desarrollado insuficiencia renal previa (creatinina basal: 2,3 mg/dl) y 5 (3 en el *grupo control* y 2 en el *grupo intervención*) por ser pacientes neonatos con edad gestacional superior a 37 semanas. Por ello, el número total de pacientes neonatos prematuros finalmente incluidos en el estudio ha sido de 78, 51 en el *grupo control* o retrospectivo (período de Junio de 2008 hasta Junio de 2011) y 27 en el *grupo intervención* (período de Noviembre 2012 hasta Diciembre 2013).

A continuación se analizan las características biométricas, de función renal, clínicas y farmacoterapéuticas de los pacientes neonatos prematuros incluidos en el estudio.

5.1.1.1 Variables biométricas y función renal

En la Tabla 5.1 se detalla la distribución por **sexo** de los neonatos que constituyen los dos grupos de estudio (*grupo control* y *grupo intervención*) y se muestra la significación estadística de la comparación realizada entre ambos grupos.

Tabla 5.1. Distribución por sexo.

	Control N (%)	Intervención N (%)	p
Mujer	27 (52,9)	14 (51,9)	0,927
Hombre	24 (47,1)	13 (48,1)	

El 42,3% del total de pacientes neonatos incluidos en el estudio tiene una **edad** gestacional entre 28 y 31 semanas (Muy Pretérmino), el 33,3% son de edad gestacional inferior a 28 semanas (Prematuros Extremos) y el 24,4% restante son neonatos de edad gestacional superior a 31 semanas (Prematuros). En la Tabla 5.2 se indica la distribución de los pacientes neonatos en ambos grupos (*control* e *intervención*) de acuerdo con la edad gestacional.

Tabla 5.2. Distribución de los neonatos según su edad gestacional.

	EG (sem)	Control N (%)	Intervención N (%)	P
RN Prematuros Extremos	24	1 (2,0)	0 (0)	1,000
	25	4 (7,8)	0 (0)	
	26	6 (11,8)	6 (22,2)	
	27	6 (11,8)	3 (11,1)	
	TOTAL GRUPO	17 (33,3)	9 (33,3)	
RN Muy pretérminos	28	5 (9,8)	2 (7,4)	0,840
	29	4 (7,8)	4 (14,8)	
	30	8 (15,7)	1 (3,7)	
	31	5 (9,8)	4 (14,8)	
	TOTAL GRUPO	22 (43,1)	11 (40,7)	
RN Prematuros	32	7 (13,7)	3 (11,1)	0,816
	33	3 (5,9)	1 (3,7)	
	34	1 (2,0)	3 (11,1)	
	35	1 (2,0)	0 (0)	
	TOTAL GRUPO	12 (23,5)	7 (25,9)	
TOTAL		51 (100)	27 (100)	
EG: Edad gestacional; sem: semanas; RN: Recién nacidos				

En la Tabla 5.3 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y cuartiles, de las variables de edad (gestacional, postconcepcional y postnatal) el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina en ambos grupos de estudio. Se observan diferencias estadísticamente significativas en la edad postnatal siendo inferior en el grupo *intervención*.

Tabla 5.3. Medida de tendencia central y dispersión de las variables edad.

	Control	Intervención	p
	Media \pm DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
EG (sem)	29,12 \pm 2,73 (28,35-29,88)	29,41 \pm 2,76 (28,31-30,50)	0,681
EPN (días)	15,00 (10,00-20,00)	11,00 (8,5,-15,00)	0,002
EPC (sem)	30,96 \pm 2,66 (30,42-31,50)	31,12 \pm 2,73 (30,44- 31,79)	0,718
EG: Edad gestacional; EPN: Edad postnatal; EPC: Edad postconcepcional; sem: semanas			

En la Tabla 5.4 se detalla la distribución de los pacientes neonatos de acuerdo con el **peso** de los mismos registrado en el nacimiento. El 100% de pacientes neonatos incluidos en el estudio son recién nacidos de bajo peso (peso al nacimiento inferior a 2500 gramos).

Tabla 5.4. Clasificación del recién nacido por peso al nacimiento.

	Control N (%)	Intervención N (%)	p
RN de bajo peso (<2500-1500 g)	7 (13,7)	5 (18,5)	0,579
RN de muy bajo peso (< 1500-1000g)	20 (39,2)	11 (40,7)	0,896
RN extremo bajo peso (< 1000g)	24 (47,1)	11 (40,7)	0,596
Total	51 (100)	27 (100)	

En la Tabla 5.5 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y cuartiles, de las variables de peso

(peso al nacimiento y peso el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina), talla, superficie corporal y perímetro cefálico.

Tabla 5.5. Medida de tendencia central y dispersión de las variables: peso al nacimiento (Pnac), peso el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina (Pdet), talla, superficie corporal (SC) y perímetro cefálico (PC).

	Control	Intervención	p
	Media ± DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Pnac (Kg)	1,00 (0,85-1,42)	1,17 ± 0,40 (1,01-1,33)	0,607
Pdet (Kg)	1,10 (0,90-1,27)	1,17 ± 0,38 (1,07-1,26)	0,514
Talla (cm)	37,17 ± 3,72 (37,17-36,09)	36,54 ± 3,42 (35,19-37,89)	0,471
SC (m²)	0,10 ± 0,02 (0,10-0,11)	0,10 ± 0,02 (0,10-0,11)	0,977
PC (cm)	26,65 ± 2,86 (25,82-27,48)	26,50 ± 2,82 (25,38-27,62)	0,896

Un total de 3 pacientes neonatos, 1 en el *grupo control* y 2 en el *grupo intervención*, fueron diagnosticados de pequeños para su edad gestacional (PEG).

En la Tabla 5.6 se muestra los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y cuartiles, de las variables de **función renal** observadas al inicio del tratamiento (Creatinina sérica, Aclaramiento de creatinina y urea basal).

Tabla 5.6. Medida de tendencia central y dispersión de las variables: Creatinina sérica (Cr), Aclaramiento de creatinina (CICr) y urea basal.

	Control	Intervención	p
	Media ± DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Cr (mg/dl)	0,80 (0,60-1,00)	0,65 (0,50-1,00)	0,232
CICr (ml/min/1.73m²)	15,29 (11,60-21,31)	18,11 ± 6,12 (15,69-20,53)	0,386
Urea (mg/dl)	38,43 ± 22,16 (32,20-44,66)	36 (19,75-70,50)	0,528

En las Figuras 5.1 y 5.2 se muestra el histograma de frecuencias así como la curva de normalidad de las variables Creatinina sérica (Cr) y Aclaramiento de creatinina (CICr) basal en los *grupos control e intervención*.

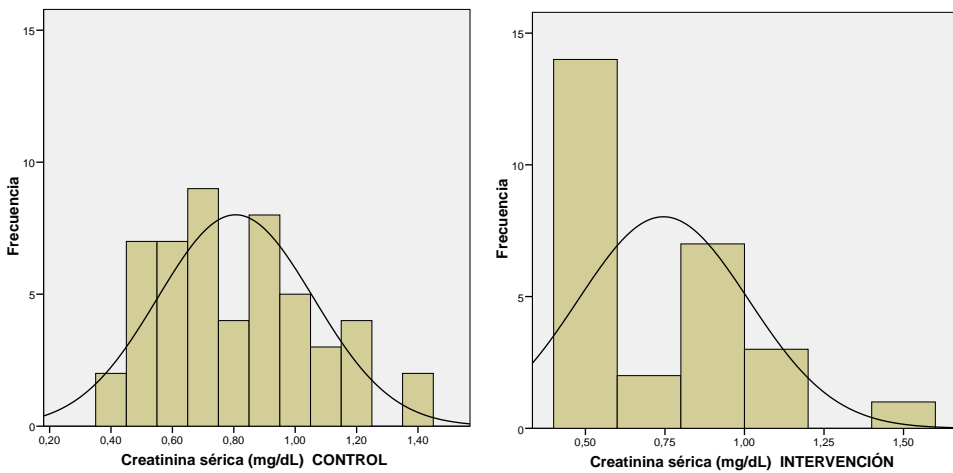


Figura 5.1. Histograma de frecuencias de los valores de creatinina sérica (mg/dl) basal

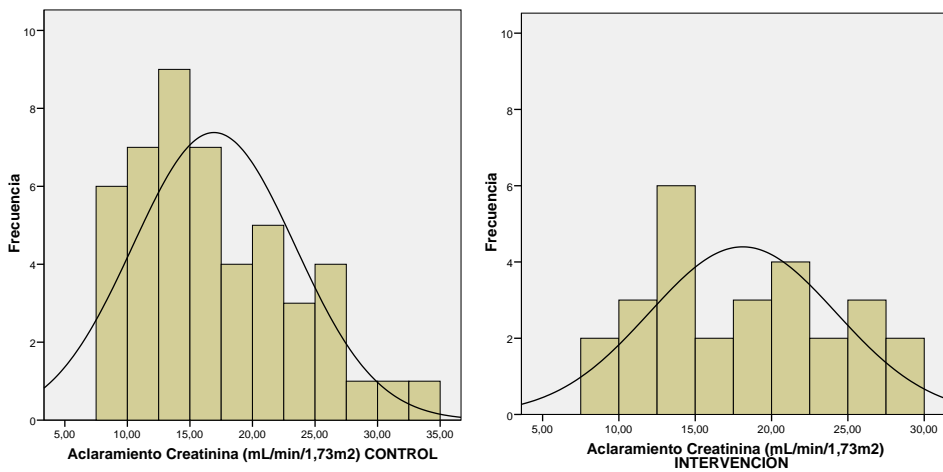


Figura 5.2. Histograma de frecuencias de los valores de aclaramiento de creatinina (CICr) basal

En la Tabla 5.7 se muestra los valores de las medianas y cuartiles de las variables de función renal (Creatinina sérica, Aclaramiento de creatinina y urea el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina).

Tabla 5.7. Medida de tendencia central y dispersión de las variables: Creatinina sérica (Cr), Aclaramiento de creatinina (ClCr) y urea el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina.

	Control	Intervención	p
	Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Cr (mg/dl)	0,65 (0,50-0,90)	0,60 (0,43-0,90)	0,056
ClCr (ml/min/1.73m²)	18,01 (14,03-22,44)	21,01 (14,12-27,72)	0,052
Urea (mg/dl)	28,00 (13,50-47,50)	29,50 (16,00-48,00)	0,727

En las Figuras 5.3 y 5.4 se muestra el histograma de frecuencias con la curva de normalidad de las variables Creatinina sérica y Aclaramiento de creatinina el día de la realización de la monitorización farmacocinética de vancomicina obtenidos en los pacientes neonatos de los grupos *control e intervención* respectivamente.

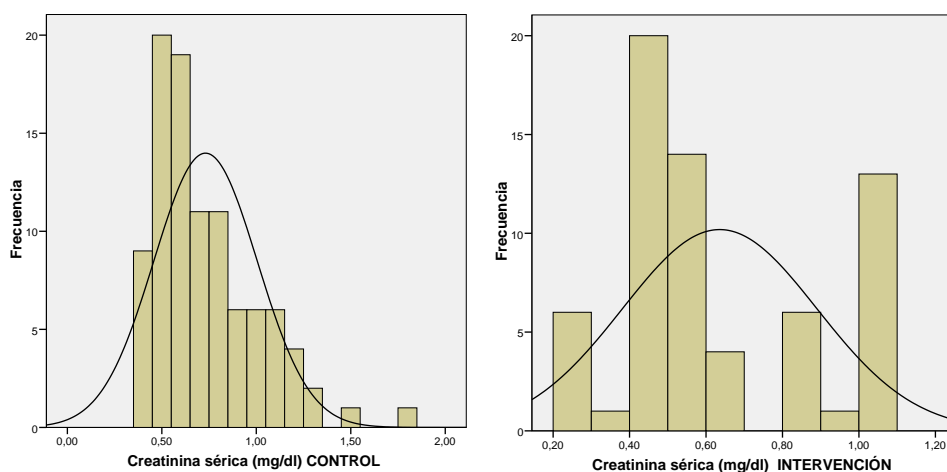


Figura 5.3. Histograma de frecuencias de los valores de Creatinina sérica correspondientes al día de la monitorización farmacocinética de vancomicina

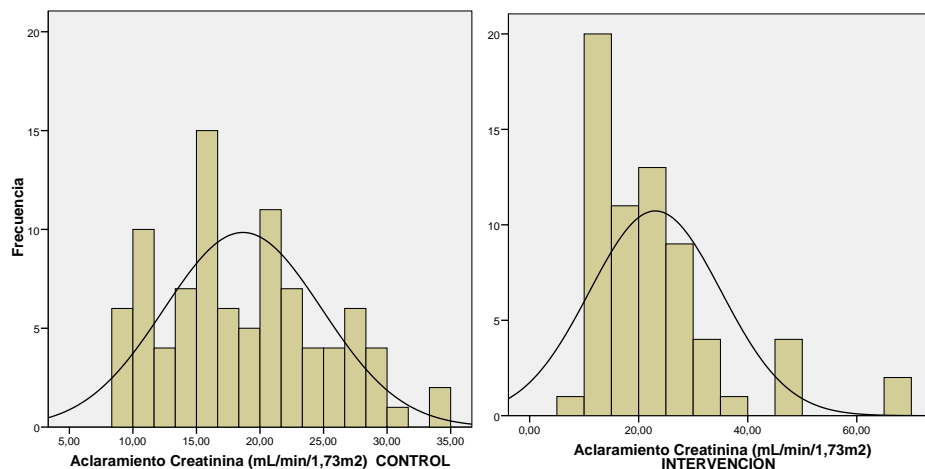


Figura 5.4. Histograma de frecuencias de los valores del aclaramiento de creatinina correspondientes al día de la monitorización farmacocinética de vancomicina

En la Tabla 5.8 se resumen los valores medios, la desviación estándar y el intervalo de confianza 95%, o la mediana y cuartiles, de las variables biométricas (edad y peso) y de función renal (creatinina sérica) el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina del total de la **población de prematuros** incluida en este estudio.

Tabla 5.8. Medida de tendencia central y dispersión de las variables edad, peso y creatinina sérica el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina en el total de pacientes incluidos en el estudio.

Población de estudio	
	Media \pm DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)
EG (sem)	29,00 (27,00 - 31,25)
EPN (días)	13,00 (10,00 - 19,00)
EPC (sem)	31,00 \pm 2,68 (30,61-31,44)
Pdet (Kg)	1,12 (0,89 - 1,35)
Cr (mg/dl)	0,60 (0,50 - 0,90)
EG: Edad gestacional; EPN: Edad postnatal; EPC: Edad postconcepcional; sem: semanas; Pdet: Peso el día de la monitorización farmacocinética; Cr: creatinina sérica el día de la monitorización farmacocinética;	

5.1.1.2 Variables clínicas

En la Tabla 5.9 se muestran las variables clínicas relacionadas con la **gravedad** del prematuro (APGAR, CRIB-II y tipo de reanimación) y la presencia de **ductus arterioso persistente** hemodinámicamente significativo en ambos grupos de pacientes (*control e intervención*) y se detalla el resultado estadístico de la comparación de las variables. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el tipo de reanimación, con una mayor proporción de REA-III en el *grupo intervención* siendo mayor la proporción de pacientes de REA-IV en el *grupo control*.

Tabla 5.9. Distribución de los pacientes neonatos de acuerdo con los parámetros de gravedad evaluados

	Control N (%)	Intervención N (%)	P
CRIB-II (0-5)	17 (34,0)	10 (37,0)	0,745
CRIB-II (6-10)	23 (46,0)	10 (37,0)	0,496
CRIB-II (>10)	10 (20,0)	7 (25,9)	0,523
APGAR'1 (<5)	13 (26,0)	3 (11,1)	0,151
APGAR'5 (<7)	7 (14,0)	1 (3,7)	0,248
Sin REA	1 (2,0)	2 (7,7)	0,237
REA-I	7 (14,0)	3 (11,5)	0,744
REA-II	7 (14,0)	2 (7,7)	0,409
REA-III	9 (18,0)	14 (53,8)	0,002
REA-IV	23 (46,0)	5 (19,2)	0,021
REA-V	3 (6,0)	0 (0)	0,202
DAP significativo	18 (35,3)	6 (22,2)	0,234

Durante los periodos de estudio se diagnosticaron 41 episodios de sepsis tardía (confirmada por germen gram positivo o clínica) en 41 pacientes neonatos prematuros en el *grupo control* y 24 episodios de sepsis tardía en 20 pacientes neonatos prematuros en el *grupo intervención*. Hubo 3 pacientes en el *grupo*

intervención con episodios múltiples de sepsis: 2 pacientes con dos episodios (confirmada y clínica) y un paciente con 3 episodios de sepsis clínica. En la Tabla 5.10 se muestra el porcentaje de pacientes de acuerdo con el **diagnóstico de sepsis tardía** (sospecha, clínica o confirmada por germen gram positivo) en ambos grupos de estudio. Como puede observarse en el *grupo intervención* el porcentaje de pacientes con diagnóstico de sepsis confirmada es menor y el porcentaje de pacientes con las sepsis clínica/analíticas mayor que en el *grupo control*. Sin embargo, la proporción de pacientes con sospecha de sepsis tardía fue similar en ambos grupos de pacientes ($p>0,05$).

Tabla 5.10. Distribución de los neonatos en función del diagnóstico de sepsis tardía por germen gram positivo.

	Control N (%)	Intervención N (%)	p
Confirmada	36 (70,6)	7 (25,9)	0,000
RN peso < 1500 gramos	28 (54,9)	5 (18,5)	0,002
Clínica/Analítica	5 (9,8)	15 (55,5)	0,000
Sospecha	10 (19,6)	7 (25,9)	0,523
Total pacientes	51	27	

En la Tabla 5.11 se presenta la **incidencia de pacientes neonatos prematuros con sepsis tardía confirmada** por germen gram positivo en ambos periodos de estudio y referida a todos los recién nacidos ingresados en el Servicio de Neonatología (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Medios y Mínimos) durante los periodos de Junio de 2008 a Junio 2011 (*control*) y de Noviembre de 2012 a Diciembre de 2013 (*intervención*).

Tabla 5.11. Incidencia de sepsis neonatal confirmada por germen gram positivo durante los periodos de estudio.

	Nº Ingresos	Nº Neonatos Con sepsis	Incidencia / 100 ingresados	p
Control	1.953	36	1,8	0,029
Intervención	903	7	0,8	

En la Figura 5.5 se recogen los **microorganismos** aislados en los pacientes neonatos prematuros que presentaron un diagnóstico de sepsis confirmada, con hemocultivo positivo, atribuida a un germen gram positivo. Los gérmenes Estafilococo Coagulasa Negativos fueron los patógenos aislados con mayor frecuencia. Las especies de *Enterococcus* únicamente fueron aislados en el grupo control.

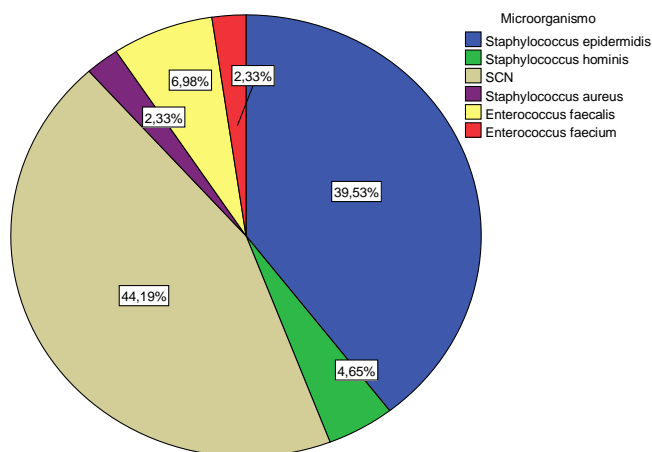


Figura 5.5. Microorganismos causantes de las sepsis tardías por germen gram positivo en el total de pacientes incluidos en el estudio.

En la Tabla 5.12 se analiza la **concentración mínima inhibitoria** (CMI) de los microorganismos aislados frente a vancomicina, en los casos en los que se

determinó, distribuidos en función del grupo de estudio (*control* e *intervención*). Solo en una situación, observada en un paciente incluido en el *grupo control*, se obtuvo una CMI superior a 2 mg/L y correspondió a un aislado de *Enterococcus faecalis* (CMI= 4 mg/L).

Tabla 5.12. CMI del microorganismo aislado frente a vancomicina

	Control N (%)	Intervención N (%)	P
Menor e igual a 1 mg/L	9 (25,0)	-	0,206
Menor e igual a 2 mg/L	18 (50,0)	3 (42,9)	
Mayor de 2mg/L	1 (2,8)	-	
No se estudia CMI	8 (22,2)	4 (57,1)	
Total	36 (100)	7 (100)	

De los 65 episodios de sepsis analizados, la proteína C reactiva estaba alterada (mayor de 10 mg/L) en 32 (78%) de los casos de sepsis registrados en el *grupo control* y en 22 (91,6%) del *grupo intervención*. En la Tabla 5.13 se recogen los valores de los **días transcurridos hasta la normalización de la PCR y hasta la negativización del hemocultivo** (si sepsis con confirmación microbiológica). De este análisis se han excluido un total de 3 episodios de sepsis en el *grupo control* y 4 en el *grupo intervención* por no disponer de un control posterior de PCR donde hubiese normalización de este marcador. Además, por no disponer de un hemocultivo realizado con posterioridad, que indicara negativización del mismo, se han excluido 12 episodios de sepsis en el *grupo control* y 5 en el *grupo intervención*.

Tabla 5.13. Días hasta negativización de hemocultivo y normalización de PCR.

	N	Control	Intervención	p
		Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Días para negativizar hemocultivo	26	5,00 (3,00-7,00)	-	-
Días para normalizar PCR	47	6,00 (3,00-8,00)	5,50 (2,75-8,25)	0,526

El 21,6% (11) de los pacientes neonatos fueron diagnosticados de **sepsis tardía confirmada por germen gram negativo** en el *grupo control* (7 de ellos con otro episodio de sepsis tardía confirmada por germen gram positivo) y el 7,4% (2) en el *grupo intervención* (1 de ellos con otro episodio de sepsis tardía confirmada por germen gram positivo) ($p>0,05$). Los microorganismos aislados en el total de pacientes del estudio fueron: *Klebsiella pneumoniae* (53,8%), *Klebsiella oxytoca* (23,1%) y *Enterobacter cloacae* (23,10%).

Durante el estudio se diagnosticó en 3 pacientes del *grupo control* (5,9%) y en 1 paciente del *grupo intervención* (3,7%) **candidiasis invasiva** con hemocultivo positivo a *Candida sp* ($p>0,05$). Los patógenos responsables fueron: *C.parapsilosis* (50%), *C. glabrata* (25%) y *C.albicans* (25%). En la Tabla 5.14 se describe este grupo de pacientes en función del peso al nacimiento respecto al total de pacientes incluidos en el estudio. Asimismo se indica si hubo en estos pacientes extensión fúngica meníngea y/o renal de la infección.

Tabla 5.14. Distribución de pacientes neonatos diagnosticados de sepsis fúngica de acuerdo con el peso al nacimiento.

	Sepsis N (%)	Meningitis N (%)	ITU N (%)
RN de muy bajo peso	1	0	0
RN extremado bajo peso	3	0	0
TOTAL	4 (5,12)		
ITU: infección del tracto urinario			

En el *grupo control* hubo un **exitus** por empeoramiento clínico (shock) durante el tratamiento con vancomicina atribuido a una sepsis confirmada con hemocultivo positivo a Estafilococo Coagulasa Negativo y una CMI para vancomicina de 2 mg/L. En el momento del fallecimiento el neonato presentaba

un recuento de leucocitos de $38.500/\text{mm}^3$, neutrófilos absolutos de $22.700/\text{mm}^3$, plaquetas de $73.000/\text{mm}^3$ y una PCR de 29 mg/L.

En relación a la **duración del ingreso**, en la Tabla 5.15 se indica el valor medio, la desviación estándar y el intervalo de confianza, o la mediana y cuartiles, de la estancia hospitalaria (días) de los pacientes incluidos en ambos grupos (*control* e *intervención*) y además se desglosa esta en función del grado de prematuridad del neonato. Se han excluido del análisis 8 (15,7%) pacientes neonatos del *grupo control* y 4 (14,8%) pacientes neonatos del *grupo de intervención* porque fueron trasladados a otros hospitales de referencia (cirugía pediátrica, etc.).

Tabla 5.15. Medida de tendencia central y dispersión de la variable Estancia (días) del ingreso hospitalario en función del grado de prematuridad.

	Control	Intervención	p
	Media \pm DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Estancia (días)	63,26 \pm 24,90 (55,59-70,92)	55,50 (38,25-85,00)	0,989
Extremos	77,00 (73,00-92,00)	85,00 (83,00-86,00)	0,375
Muy Pretérminos	59,14 \pm 22,79 (48,77-69,52)	63,56 \pm 22,65 (46,15-80,97)	0,630
Prematuros	44,00 (31,00-51,00)	32,33 \pm 9,46 (22,41-42,26)	0,027

En la Figura 5.6 se compara gráficamente la estancia del ingreso hospitalario (días) en función del grado de prematuridad y tipo de sepsis en el total de pacientes incluidos en el estudio. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de la estancia (días) por tipo de sepsis entre los subgrupos de neonatos estudiados ($p > 0,05$).

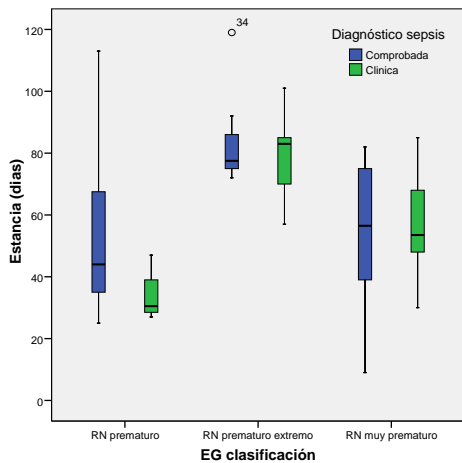


Figura 5.6. Mediana, cuartiles y valores mínimo, máximo y anómalos de la estancia (días) en función del tipo de neonato según edad gestacional y tipo de sepsis. Datos correspondientes al total de pacientes incluidos en el estudio.

5.1.2 Tratamiento

5.1.2.1 Tratamiento con vancomicina

Se han analizado un total de 101 tratamientos con vancomicina (65 en el *grupo control* y 36 en el *grupo intervención*). Al 31,4% de los pacientes neonatos en el *grupo control* y 29,6% en el *grupo intervención* se le administró más de un tratamiento con vancomicina o lo que es lo mismo varios ciclos de tratamiento, ya que presentaron varios episodios de sepsis confirmada, o presunta, durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales ($p>0,05$). Los tratamientos múltiples con vancomicina fueron de 2 ciclos por paciente excepto en un paciente incluido en el *grupo intervención* que estuvo tratado con 4 ciclos de antibiótico debido a que desarrolló por tres episodios de sepsis clínica y un episodio de sospecha de sepsis tardía.

En la Tabla 5.16 se muestran las **dosis iniciales y máximas de vancomicina (mg/Kg/día)** administradas por ciclo tratamiento en ambos grupos. Como puede observarse, en el *grupo intervención* la dosis máxima diaria fue más elevada que en el *grupo control* siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Tabla 5.16. Medida de tendencia central y dispersión de la variable Dosis de inicio (mg/Kg/día) y máxima (mg/Kg/día) por ciclo de tratamiento con vancomicina

	Control	Intervención	p
	Media \pm DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Dosis de inicio (mg/Kg/día)	19,77 (13,96-21,36)	20,41 (18,48-23,40)	0,073
Dosis máxima (mg/Kg/día)	23,26 (20,00-30,00)	30,33 \pm 9,18 (27,23–33,44)	0,003

En las Figuras 5.7 y 5.8 se muestran los diagramas de cajas con los valores medios de las dosis de inicio y máxima por ciclo de tratamiento con vancomicina administradas a los pacientes de ambos grupos.

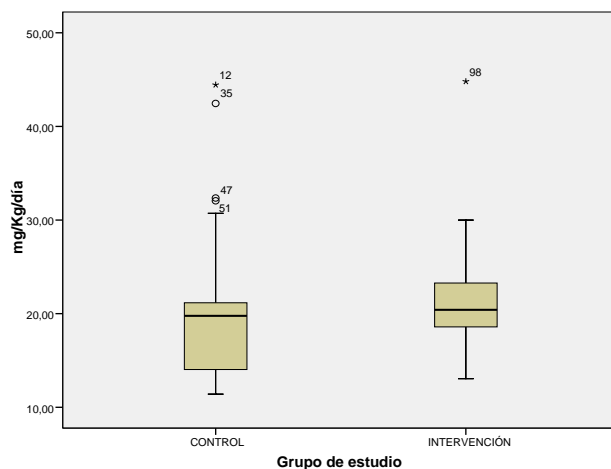


Figura 5.7. Mediana, cuartiles y valores mínimo, máximo y anómalos (outliers) de la dosis de inicio (mg/Kg/día) de vancomicina administrada a los pacientes de ambos grupos de estudio (control e intervención)

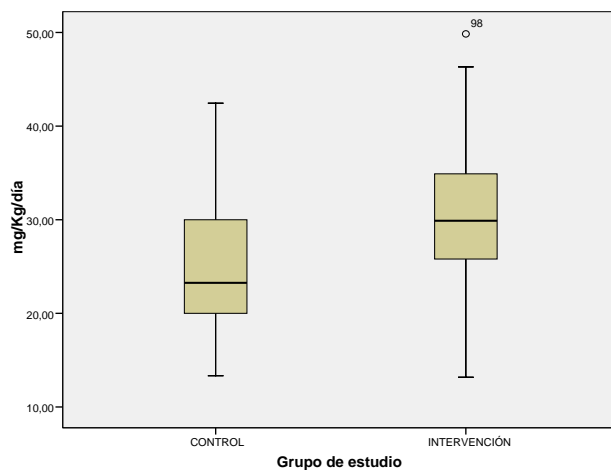


Figura 5.8. Mediana, cuartiles y valores mínimo, máximo y anómalos (outliers) de la dosis máxima (mg/Kg/día) de vancomicina administrada a los pacientes de ambos grupos de estudio (control e intervención)

Como se ha indicado la dosis inicial de vancomicina en los pacientes del *grupo control* se seleccionó de acuerdo con el nomograma del manual Neofax® (ver epígrafe 4.1.5). En la fase de *intervención*, se propuso la utilización del nomograma obtenido a partir de la información del *grupo control* (nomograma ‘estudio’) y detallado en el epígrafe 5.2.2. En ocasiones, el neonatólogo decidió individualizar la pauta posológica inicial sin adherirse a dichos nomogramas. En la Tabla 5.17 se muestra la adherencia a las recomendaciones posológicas indicadas en los nomogramas utilizados para realizar la selección de la **dosis inicial de vancomicina en el primer ciclo de tratamiento** del paciente en ambos periodos de estudio. Como puede observarse la estrategia de dosificación inicial más utilizada en ambos grupos de estudio ha sido la utilización del nomograma Neofax® ($p > 0,05$). También se ha observado una menor individualización según criterio del neonatólogo en el *grupo intervención* ($p > 0,05$).

Tabla 5.17. Estrategia de dosificación seleccionada para el ajuste posológico inicial.

	Control N (%)	Intervención N (%)	p
Nomograma Neofax®	39 (76,5)	16 (59,6)	0,115
Nomograma ‘estudio’	0 (0)	8 (29,6)	0,000
Individualización según criterio clínico	12 (23,5)	3 (11,1)	0,079
TOTAL	51 (100)	27 (100)	

El **intervalo posológico** seleccionado con mayor frecuencia en la pauta de administración inicial de vancomicina en el primer ciclo de tratamiento fue de 18 horas en el *grupo control* (51%) y de 12 horas en el *grupo intervención* (66,7%). En la Figura 5.9 se analiza la frecuencia de prescripción de los diferentes intervalos posológicos seleccionados en la pauta posológico de inicio en función de la edad postconcepcional (semanas) de los pacientes incluidos en ambos grupos. Como se puede observar en el *grupo intervención* el intervalo de

dosificación de 12 horas en ambos grupos de prematuros, de edad postconcepcional menor o igual a 29 semanas y comprendida entre 30 y 36 semanas, se registra con mayor frecuencia que en el *grupo control*.

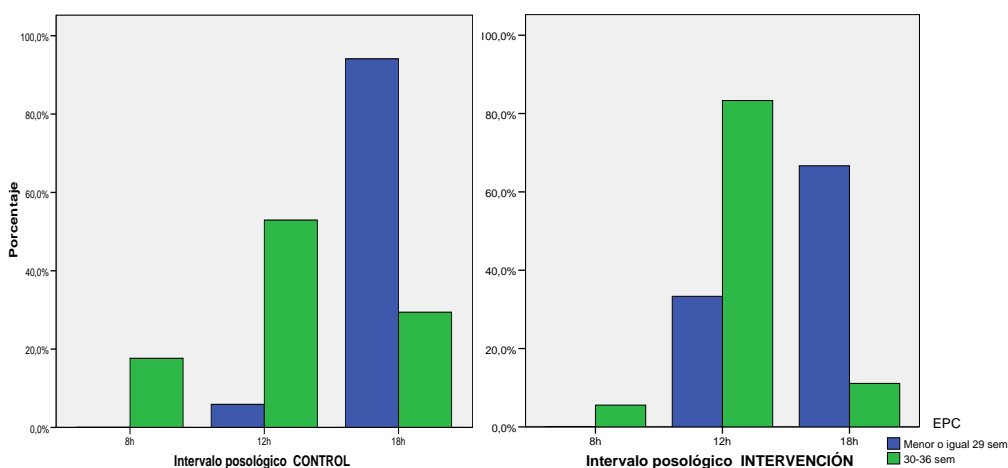


Figura 5.9. Frecuencias del intervalo posológico inicial seleccionado en ambos grupos de estudio de acuerdo con la edad postconcepcional (semanas) de los pacientes

La **individualización posológica realizada tras la determinación** de la concentración plasmática de vancomicina representó una modificación del intervalo posológico en el 100% de los casos en el *grupo control*. Sin embargo, en el *grupo intervención* se modificó el intervalo posológico en un 76,2% y en el 23,8% restante se modificó la dosis por kilogramo de peso. En las Tablas 5.18 y 5.19 se muestra el ajuste posológico realizado de acuerdo con la edad postconcepcional de los pacientes (Tabla 5.18) o de acuerdo con el intervalo de la concentración plasmática valle de vancomicina (Tabla 5.19).

Tabla 5.18. Tipo de individualización posológica realizada tras la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina según la edad postconcepcional de los pacientes incluidos en el estudio.

Individualización posológica	CONTROL N (%)			INTERVENCIÓN N (%)	
	≤ 29	30-36	37	≤ 29	30-36
Sin cambios	8 (26,7)	33 (52,4)	1 (33,3)	8 (44,4)	15 (31,9)
Reducción de la dosis por Kg	0	0	0	0	2 (4,3)
Aumento de la dosis por Kg	0	0	0	1 (5,6)	7 (14,9)
Aumento del intervalo posológico	15 (50)	8 (12,7)	1 (33,3)	2 (11,1)	5 (10,6)
Reducción del intervalo posológico	7 (23,3)	22 (34,9)	1 (33,3)	7 (38,9)	18 (38,3)
TOTAL	30 (100)	63 (100)	3 (100)	18 (100)	47 (100)

EPC: Edad postconcepcional (semanas)

Tabla 5.19. Tipo de individualización posológica realizada tras la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina según el intervalo de las concentraciones plasmáticas valle de vancomicina.

Modificación de la pauta posológica	CONTROL N (%)			INTERVENCIÓN N (%)		
	< 10	10 - 15	>15	< 10	10 - 15	>15
Sin cambios	12 (30,8)	11 (64,7)	19 (47,5)	1 (3,6)	13 (72,2)	9 (47,4)
Reducción de la dosis por Kg	0	0	0	0	0	2 (10,5)
Aumento de la dosis por Kg	0	0	0	4 (14,3)	4 (22,2)	0
Aumento del intervalo posológico	0	3 (17,6)	21(52,5)	0	0	8 (42,1)
Reducción del intervalo posológico	27 (69,2)	3 (17,6)	0	23 (82,1)	1 (5,6)	0
TOTAL	39 (100)	17 (100)	40 (100)	28 (100)	18 (100)	19 (100)

En la Figura 5.10 se analizan mediante representación gráfica los valores de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en las que el facultativo tras evaluar el resultado de la determinación de vancomicina en plasma y en el caso del *grupo intervención* también la recomendación del informe

farmacoterapéutico, no consideró oportuno modificar la pauta posológica inicialmente seleccionada. Del análisis de esta figura se deduce, excluyendo los valores extremos, que el valor medio de la concentración plasmática objetivo es de 14,45 mcg/ml (mínimo: 5,40; máximo: 20) en el *grupo control* y de 14,99 mcg/ml (mínimo: 9,50; máximo: 19,7) en el *grupo intervención* ($p>0,05$).

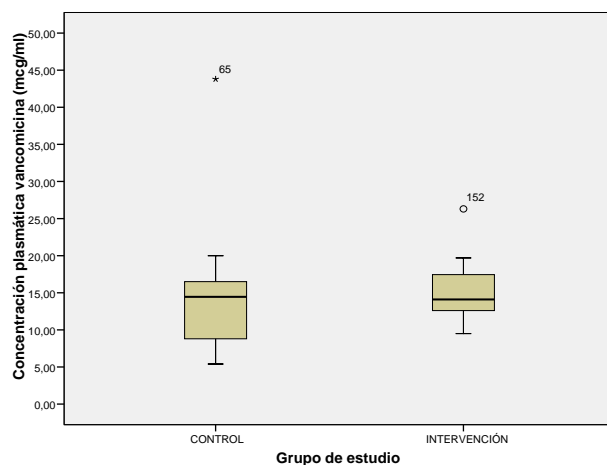


Figura 5.10. Mediana, cuartiles y valores mínimos, máximos y anómalos de las concentraciones plasmáticas de vancomicina obtenidas en los pacientes de ambos grupos de estudio (control e intervención) en los que no se realizó cambio posológico.

En la Tabla 5.20 se muestra la mediana y cuartiles de la **duración total del tratamiento** con vancomicina. La duración total del tratamiento con vancomicina de los pacientes del *grupo intervención* fue inferior, 10 días (mínimo: 5; máximo: 36), al registrado para los pacientes del *grupo control* que fue de 16 días (mínimo: 8; máximo: 35) ($p<0,05$). Además, en la tabla se detalla la duración total del tratamiento de los cuatro pacientes prematuros con diagnóstico de candidiasis invasiva, ya que la antibioticoterapia previa prolongada está considerada un factor de riesgo de infección por *Candida sp.*

Tabla 5.20. Medida de tendencia central y dispersión de la variable: duración total de tratamiento con vancomicina (días)

	Control	Intervención	p
	Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Duración total tratamiento (días)	16,00 (10,00-21,00)	10,00 (8,00-15,00)	0,003
RN Candidiasis invasiva	24,00 (17,00-31,00)	36	

En la Figura 5.11 se representa gráficamente los valores de la duración total del tratamiento con vancomicina en ambos grupos de estudio.

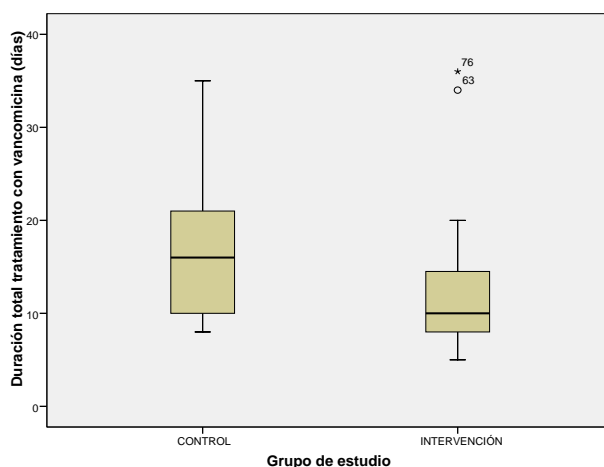


Figura 5.11. Mediana, cuartiles y valores mínimos, máximos y anómalos de la duración total del tratamiento con vancomicina en ambos grupos de estudio (control e intervención)

5.1.2.2 Otros tratamientos farmacológicos

En la Tabla 5.21 se detallan los **tratamientos concomitantes** al tratamiento con vancomicina que recibieron los pacientes incluidos en el estudio. Cabe destacar un mayor uso de dopamina y furosemida en los pacientes del *grupo control* ($p < 0,05$).

Tabla 5.21. Utilización de otros fármacos concomitantes al tratamiento con vancomicina en los pacientes del estudio.

Tratamientos concomitantes	Control N (%)	Intervención N (%)	p
Aminoglucósidos	48 (94,1)	26 (96,3)	0,277
Anfotericina B	10 (19,6)	1 (3,7)	0,086
Furosemida*	20 (39,2)	2 (7,4)	0,003
Aminoglucósidos y anfotericina B	8 (15,7)	1 (3,7)	0,152
Indometacina/Ibuprofeno	8 (16,0)	5 (18,5)	0,778
Dopamina	16 (31,4)	1 (3,7)	0,004
Nutrición parenteral	45 (88,2)	23 (85,2)	0,701
* Dosis administradas de forma puntual.			

Los antibióticos aminoglucósidos administrados de forma concomitante con vancomicina fueron amikacina en el 80,4% de pacientes neonatos del *grupo control* y en el 92,6% de pacientes del *grupo intervención* y gentamicina en el 2% y 3,7% de pacientes del *grupo control* e *intervención* respectivamente. Además el 11,8% de los pacientes neonatos del *grupo control* recibieron tratamiento concomitante con gentamicina y amikacina en ciclos de tratamiento con vancomicina diferentes. En la Tabla 5.22 se detalla la duración del tratamiento con aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) o anfotericina B en ambos grupos de pacientes.

Tabla 5.22. Medida de tendencia central y dispersión de la variable Duración del tratamiento (días) con aminoglucósidos y anfotericina B

	Control	Intervención	p
	Media ± DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Gentamicina (días)	5,00 (2,50-7,00)	5,00 (3,00-6,00)	0,424
Amikacina (días)	7,78 ± 4,65 (6,48-9,09)	9,00 (6,00-10,00)	0,493
Anfotericina B (días)	6,10 ± 3,04 (3,93-8,27)	22	-

5.2 CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE VANCOMICINA

Durante los periodos de estudio se ha evaluado un total de 177 determinaciones de concentración plasmática (104 en el *grupo control* y 73 en el *grupo intervención*) y se excluyeron del análisis un total de 16 determinaciones de concentración plasmática: 8 por inexactitudes en la administración del medicamento o en los tiempos de extracción de la muestra sanguínea (3 en el *grupo control* y 5 en el *grupo intervención*) y 8 porque el día de la determinación de la concentración plasmática del antibiótico la edad postconcepcional del paciente superaba las 37 semanas (5 en el *grupo control* y 3 en el *grupo intervención*). Finalmente, se han analizado un total de 96 determinaciones de concentración plasmática en el análisis retrospectivo (*grupo control*) y 65 en el análisis prospectivo (*grupo intervención*).

En la Figura 5.12 se presenta un esquema con la distribución de las concentraciones plasmáticas incluidas en el estudio de acuerdo con el intervalo terapéutico objetivo seleccionado en cada periodo del estudio.

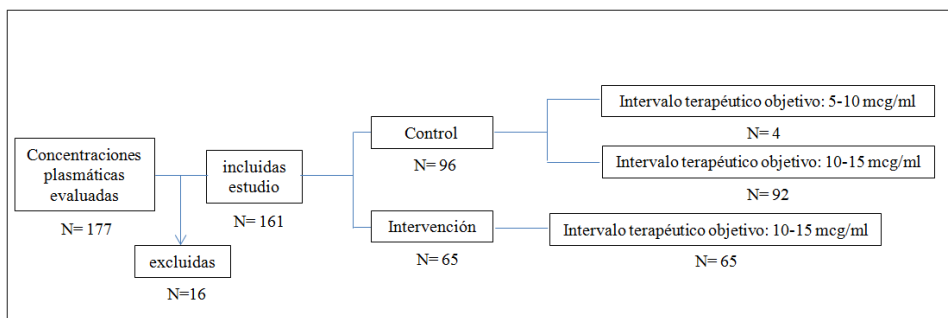


Figura 5.12. Esquema de las concentraciones plasmáticas incluidas en el estudio y su intervalo terapéutico objetivo.

El **tamaño de muestra** estimado con un error α de 0,05, potencia estadística del 80% y razón de muestro de 1, para detectar un incremento del 30% en el número de determinaciones de las concentraciones plasmáticas de vancomicina incluidas en el intervalo terapéutico fue de 46 determinaciones de concentración plasmática de vancomicina evaluables en cada grupo de estudio (*control* e *intervención*).

La mediana del número de determinaciones plasmáticas por paciente y tratamiento con vancomicina fue de 1 (mínimo: 0; máximo: 6) en el *grupo control* y de 2 (mínimo: 0; máximo 6) en el *grupo intervención* ($p>0,05$). Hubo 9 tratamientos sin monitorización de los niveles plasmáticos de vancomicina, 8 correspondientes a pacientes del *grupo control* y 1 correspondiente a un paciente del *grupo intervención*.

A continuación se presenta un **análisis descriptivo de las concentraciones plasmáticas valle de vancomicina** incluidas en cada grupo de estudio.

La Tabla 5.23 muestra el análisis descriptivo de las concentraciones plasmáticas valle obtenidas en el *grupo control* y clasificadas según el intervalo posológico (h), edad postconcepcional y edad postnatal del paciente neonato prematuro.

Tabla 5.23. Valores medios, desviación estándar e intervalos de confianza de las C_{\min} agrupadas según el intervalo posológico (h) utilizado para la administración de vancomicina de acuerdo con la EPC y EPN de los pacientes del grupo control.

EPC (sem)	PN (días)	N	Intervalo posológico (h)	C_{\min} Media \pm DE (IC95%)
≤ 29	0-14	2	24	11,85 \pm 8,70
		13	18	17,11 \pm 11,54 (10,13-24,08)
		2	12	13,05 \pm 2,47
	> 14	1	18	5,80
		9	12	12,82 \pm 6,65 (7,71-17,93)
		3	8	15,57 \pm 6,93
30-36	0-14	1	24	12,70
		7	18	8,61 \pm 5,13 (3,87-13,36)
		17	12	12,69 \pm 6,25 (9,48-15,91)
		3	8	17,43 \pm 1,45
	> 14	3	18	5,20 \pm 2,31
		15	12	11,67 \pm 5,26 (8,76-14,58)
		15	8	14,17 \pm 5,48 (11,13-17,20)
		2	6	42,15 \pm 2,33
37	> 7	2	12	17,45 \pm 7,99
		1	8	11,90
TOTAL		96		13,70\pm8,10 (12,06-15,34)

EPC: edad postconcepcional; EPN: edad postnatal

La Tabla 5.24 muestra el análisis descriptivo de las concentraciones plasmáticas valle obtenidas en el *grupo intervención* y clasificadas según el intervalo posológico (h), edad postconcepcional y edad postnatal del paciente neonato prematuro.

Tabla 5.24. Valores medios, desviación estándar e intervalos de confianza de las C_{\min} agrupadas según el intervalo posológico (h) utilizado para la administración de vancomicina de acuerdo con la EPC y EPN en los pacientes del grupo intervención.

EPC (sem)	PN (días)	N	Intervalo posológico (h)	C _{min}
				Media ± DE (IC95%)
≤ 29	0-14	1	24	5,30
		9	18	11,23±7,30 (5,63-16,84)
		5	12	13,10±5,16 (6,69-19,51)
		1	8	20,70
	> 14	2	12	10,40±1,27
30-36	0-14	2	18	3,85±2,05
		18	12	8,10 (7,03-12,15)
		12	8	16,22±4,97 (13,06-19,37)
	> 14	3	12	7,53±2,56
		11	8	16,60±9,67 (10,10-23,10)
		1	6	20,20
TOTAL		65		12,54±7,06 (10,79-14,29)

EPC: edad postconcepcional; EPN: edad postnatal

En las Figuras 5.13 a 5.16 se analiza el porcentaje de concentraciones plasmáticas valle incluidas en el intervalo terapéutico (10-15 mcg/ml) y excluidas de este de acuerdo con las variables edad gestacional (Figura 5.13), edad postconcepcional (Figura 5.14), peso (Figura 5.15) o creatinina sérica (Figura 5.16) el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina. Debido a que el número de concentraciones del *grupo control* correspondientes a los pacientes que se dosificaron con el objetivo de obtener una concentración plasmática mínima de vancomicina comprendida entre (5-10 mcg/ml) representan únicamente el 4,16% del total (4 de 96, Figura 5.12) se ha realizado el análisis de resultados en este grupo de forma global, sin excluir estos cuatro datos experimentales.

Como se observa en la Figura 5.13 el porcentaje de concentraciones plasmáticas valle de vancomicina incluidas en el intervalo terapéutico (10-15 mcg/ml) en los grupos de Prematuros Muy Pretérminos (28 a 31 semanas de edad gestacional) y

Prematuros Extremos (menor de 28 semanas de edad gestacional) en el *grupo control* es menor que en los pacientes de los mismos grupos de edad del *grupo intervención*. Sin embargo, en el grupo de pacientes Pretérminos (32 a 36 semanas de edad gestacional) del *grupo intervención* el porcentaje de C_{\min} incluidas en el intervalo terapéutico es inferior al obtenido en este mismo subgrupo de pacientes del *grupo control*.

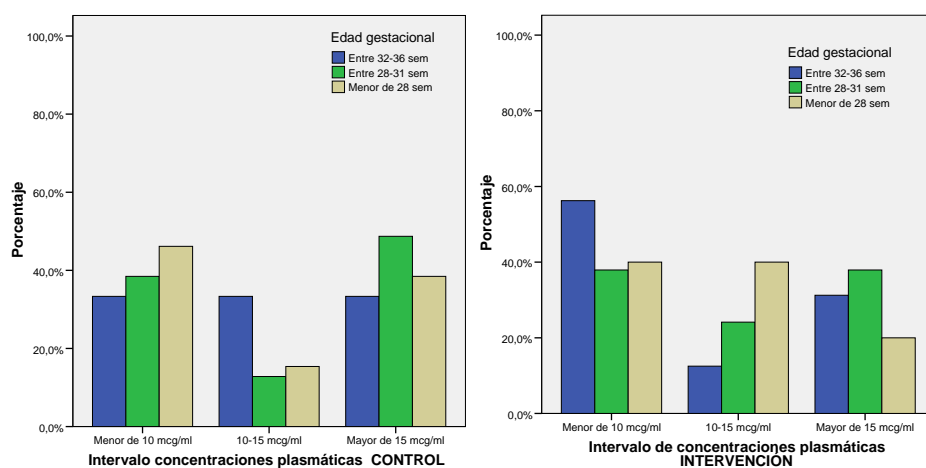


Figura 5.13. Distribución del número de determinaciones de concentración plasmática de vancomicina incluidas y excluidas del ámbito terapéutico del antibiótico, expresada en porcentaje, de acuerdo con la edad gestacional en semanas (sem) de los pacientes neonatos incluidos en ambos grupos de estudio.

De igual modo se observa un mayor porcentaje de concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico en el grupo de prematuros del *grupo intervención* con menor edad postconcepcional (Figura 5.14). Hubo 3 concentraciones plasmáticas en el *grupo control* de pacientes neonatos prematuros con edad postconcepcional igual a 37 semanas, 2 de ellas incluidas dentro del intervalo terapéutico (10-15 mcg/ml) y 1 con un valor de concentración plasmática superior a 15 mcg/ml.

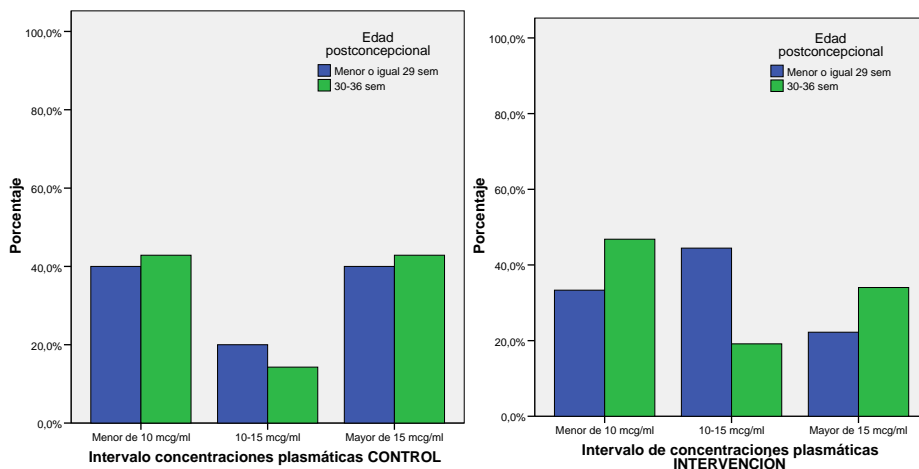


Figura 5.14. Distribución del número de determinaciones de concentración plasmática de vancomicina incluidas y excluidas del intervalo terapéutico, expresadas en porcentaje, de acuerdo con la edad postconcepcional en semanas (sem) de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio.

De forma acorde con los anteriores resultados se observa un incremento en el porcentaje de concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico en el grupo de prematuros de extremado bajo peso del *grupo intervención* (Figura 5.15). Resaltar que tan solo hubo una única concentración plasmática en el *grupo control* correspondiente a un paciente neonato prematuro normopeso (peso mayor de 2500 gramos) que se situó dentro del intervalo terapéutico 10-15 mcg/ml.

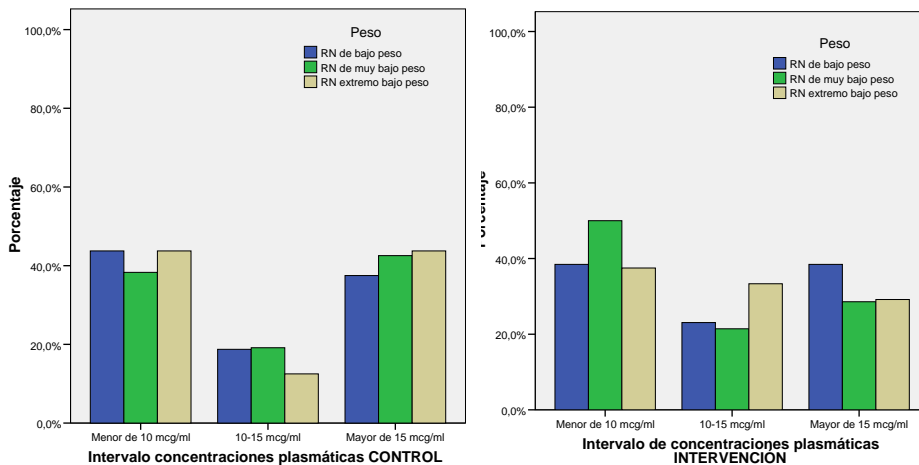


Figura 5.15. Distribución del número de determinaciones de concentración plasmática de vancomicina incluidas y excluidas del intervalo terapéutico, expresadas en porcentaje, de acuerdo con el peso de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio. El peso utilizado para evaluar la distribución fue el obtenido el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina.

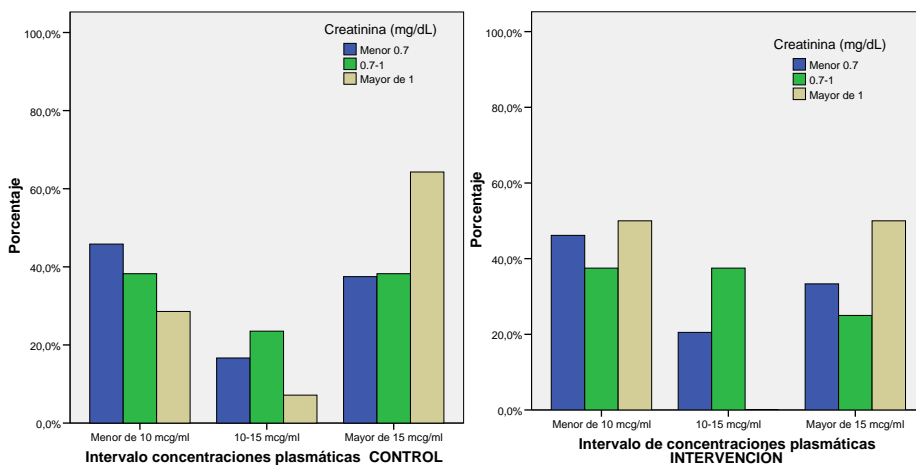


Figura 5.16. Distribución del número de determinaciones de concentración plasmática de vancomicina incluidas y excluidas del ámbito terapéutico del antibiótico, expresada en porcentaje, de acuerdo con la concentración sérica de creatinina (mg/dl) de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio. El valor de la concentración de creatinina sérica utilizado para construir la distribución fue el determinado el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina.

5.3 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

Para llevar a cabo el análisis farmacocinético se han analizado los datos experimentales de concentración plasmática de vancomicina y tiempo de toma de muestra obtenidos en los pacientes neonatos prematuros del *grupo control* (N=96 concentraciones plasmáticas valle o C_{\min}). Los parámetros farmacocinéticos individuales se han obtenido utilizando el programa PKS® mediante estimación Bayesiana asumiendo un modelo farmacocinético monocompartimental tal y como se detalla en el epígrafe [4.2.4](#)

5.3.1 Selección del modelo farmacocinético poblacional

Con el fin de seleccionar el modelo farmacocinético más útil para su aplicación en la individualización posológica a través de la herramienta informática PKS® (Abbott) se ha evaluado la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos de vancomicina previamente publicados por Seay, 1994, Marqués, 2010 y Hoog, 2000 (ver epígrafe [4.2.3](#)).

Para el análisis de la exactitud y precisión se ha realizado la predicción *a priori* (poblacional) en el total de las 96 concentraciones plasmáticas valle de vancomicina y la predicción *a posteriori* (individual) del total de 37 concentraciones plasmáticas correspondientes a las sucesivas determinaciones realizadas en los pacientes. Las Tablas 5.25 y 5.26 muestran los valores medios de las concentraciones plasmáticas analizadas en cada caso y del error relativo de predicción. La Tabla 5.27 resume la capacidad predictiva para los tres modelos evaluados.

Tabla 5.25. Valor medio de C_{\min} observada, predicha *a priori* y error relativo obtenido con los modelos farmacostatísticos evaluados (Seay, 1994; Marqués, 2010; Hoog, 2000).

	C _{min} (mcg/ml) Observada	C _{min} predicha (Seay, 1994)	Error relativo (Seay, 1994)	C _{min} predicha (Marqués, 2010)	Error relativo (Marqués, 2010)	C _{min} predicha (Hoog, 2000)	Error relativo (Hoog, 2000)
MEDIA	13,70	12,07	0,10	7,88	-0,26	7,36	-0,31
IC95% ERM		(-0,04 a 0,24)		(-0,37 a -0,14)		(-0,43 a -0,19)	
ERM: error relativo medio de predicción							

Tabla 5.26. Valor medio de C_{\min} observada, predicha *a posteriori* y error relativo obtenido con los modelos farmacostatísticos evaluados (Seay, 1994; Marqués, 2010; Hoog, 2000).

	C _{min} (mcg/ml) Observada	C _{min} predicha (Seay, 1994)	Error relativo (Seay, 1994)	C _{min} predicha (Marqués, 2010)	Error relativo (Marqués, 2010)	C _{min} predicha (Hoog, 2000)	Error relativo (Hoog, 2000)
MEDIA	14,63	14,83	0,13	13,30	0,02	12,81	-0,02
IC95% ERM		(-0,03 a 0,29)		(-0,13 a 0,17)		(-0,17 a 0,12)	
ERM: error relativo medio de predicción							

Tabla 5.27. Capacidad predictiva (media e IC95%) para los modelos farmacostatísticos evaluados (Seay, 1994; Marqués, 2010; Hoog, 2000).

	Seay, 1994		Marqués, 2010		Hoog, 2000	
	Media (IC95%)					
	Exactitud (%)	Precisión (%)	Exactitud (%)	Precisión (%)	Exactitud (%)	Precisión (%)
<i>a priori</i>	10 (-4 ; 24)	65,6 (29; 88)	-26 (-37; -14)	51,1 (40;60)	-31 (-43; -19)	51,2 (44;58)
<i>a posteriori</i>	13 (-3; 29)	48,8 (28; 63)	2 (-13; 17)	45,1 (29; 57)	-2 (-17; 12)	43,3 (30;53)
<i>Exactitud</i> : error relativo medio de predicción (ERM) y <i>Precisión</i> : raíz cuadrada del error cuadrático medio de predicción (RECM), ambos parámetros expresados en porcentaje.						

En las Figuras 5.17 y 5.18 se representa la distribución del error relativo de las predicciones *a priori* y *a posteriori* obtenido con los modelos farmacostatísticos evaluados.

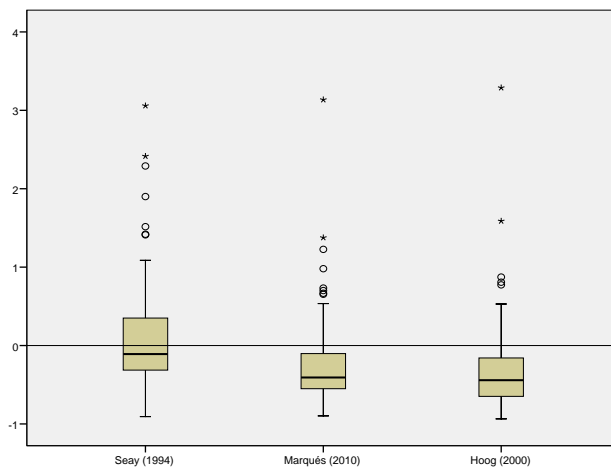


Figura 5.17. Mediana, cuartiles y valores mínimos, máximos y anómalos de la distribución del ERM mediante diagramas de caja de las predicciones *a priori* (poblacionales)

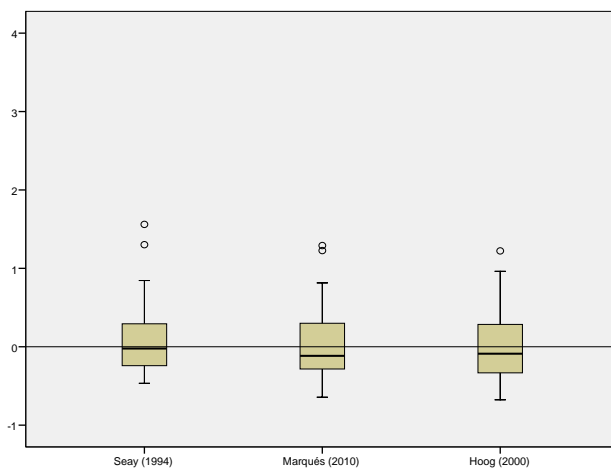


Figura 5.18. Mediana, cuartiles y valores mínimos, máximos y anómalos de la distribución del ERM mediante diagramas de caja de las predicciones *a posteriori* (individuales)

5.3.2 Diseño del nomograma de dosificación de vancomicina

A partir de los resultados obtenidos en el apartado anterior se seleccionó el modelo propuesto por Seay (1994). A continuación, se presentan los resultados obtenidos en la identificación inicial de las covariables relacionadas con los parámetros farmacocinéticos individuales. En la Figura 5.19 se muestra la relación lineal bivariada entre el aclaramiento plasmático de vancomicina, la edad gestacional, edad postconcepcional, edad postnatal, peso y creatinina sérica el día de la determinación plasmática de vancomicina de los pacientes neonatos prematuros incluidos en el *grupo control*.

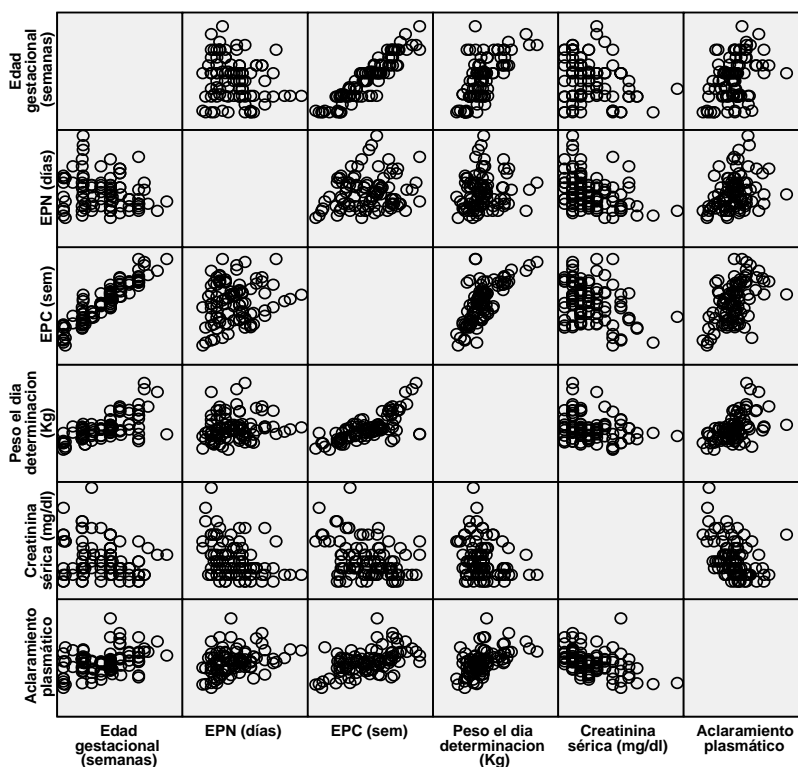


Figura 5.19. Correlación lineal bivariada entre la edad gestacional, edad postconcepcional, edad postnatal, peso y creatinina con el aclaramiento plasmático de vancomicina en pacientes neonatos prematuros del grupo control.

La relación entre el parámetro farmacocinético volumen de distribución y las variables edad gestacional, edad postconcepcional, edad postnatal, peso y creatinina sérica fue despreciable.

En la Tabla 5.28 se muestran los resultados del análisis de correlación entre las variables biométricas y función renal de los pacientes neonatos del *grupo control* y el parámetro farmacocinético aclaramiento plasmático de vancomicina. Como se observa existe una elevada correlación entre la edad postconcepcional y la edad gestacional (colinealidad); por ello, para cálculos posteriores se ha seleccionado la variable edad postconcepcional ya que se trata de la covariable que presenta una mayor correlación con el parámetro farmacocinético aclaramiento plasmático (CL).

Tabla 5.28. Coeficiente de correlación de la relación lineal entre el aclaramiento plasmático de vancomicina y las características biométricas y de función renal indicadas.

	Edad Gestacional (semanas)	EPN (días)	EPC (semanas)	Peso (Kg)	Creatinina (mg/dl)
Aclaramiento plasmático (L/Kg/h)	0,383(**)	0,322(**)	0,507(**)	0,546(**)	-0,480(**)
Edad gestacional (semanas)	1	-0,200(*)	0,928(**)	0,637(**)	-0,221(*)
EPN (días)		1	0,160	0,165	-0,374(**)
EPC (semanas)			1	0,708(**)	-0,336(**)
Peso (Kg)				1	-0,281(**)
Creatinina (mg/dl)					1
Coeficiente correlación Pearson si Distribución Normal y Spearman si no Normal. ** Coeficientes significativos al α de 0,01 * Coeficientes significativos al α de 0,05					
EPC: Edad postconcepcional; EPN: Edad postnatal					

Estos resultados permitieron seleccionar las covariables edad postconcepcional, edad postnatal, peso y creatinina sérica para construir el nomograma de dosificación. En las Tablas 5.29 a 5.33 se muestra el análisis estadístico realizado para realizar la identificación de grupos de pacientes farmacocinéticamente homogéneos. Para ello, se determina si existen diferencias estadísticamente significativas en el valor medio del aclaramiento plasmático de vancomicina obtenido en los subgrupos de pacientes definidos de acuerdo con los puntos de corte de estas mismas covariables en otros nomogramas publicados (Neofax®: Young, 2007; Taketomo, 1993; Aguilar, 2008; Capparelli, 2001) ([Anexo-2](#)) y detallados en el epígrafe [4.2.5](#).

En la Tabla 5.29 se contrasta si existen diferencias entre los valores medios del aclaramiento plasmático de vancomicina en los grupos de neonatos de acuerdo con los intervalos de peso establecidos en el nomograma de Taketomo (1993).

Tabla 5.29. Media, desviación estándar, intervalo de confianza del 95%, prueba de normalidad, estadístico de Levene y análisis de la varianza del aclaramiento plasmático de vancomicina en función de los intervalos de peso establecidos por el nomograma de Taketomo, 1993.

	Peso (Kg)	N	Media	Desviación Estándar	IC95%	Prueba de Normalidad
Aclaramiento plasmático de vancomicina (L/Kg/h)	Menor 0,8Kg	16	0,039	0,015	0,031; 0,047	0,516
	0,8-1,19Kg	50	0,043	0,012	0,039; 0,046	0,200
	1,2-2Kg	27	0,058	0,014	0,052; 0,063	0,001
	Mayor 2Kg	3	0,066	0,006	0,050; 0,083	-
Aclaramiento plasmático				Estadístico		Sig
HOMOGENEIDAD VARIANZAS				Levene	1,476	0,226
ANOVA				F	11,584	0,000

El análisis post hoc realizado utilizando la prueba de Bonferroni detectó diferencias estadísticamente significativas entre los valores del aclaramiento plasmático obtenidos para los pacientes neonatos de peso menor de 1,2 Kg y los obtenidos en pacientes neonatos de peso igual o mayor de 1,2 Kg.

En la Tabla 5.30 se presenta el resultado de la prueba t-Student del aclaramiento plasmático de vancomicina realizada con los valores obtenidos en los subgrupos de pacientes neonatos con peso menor de 1,2 Kg y los obtenidos en pacientes neonatos de peso igual o mayor de 1,2 Kg, así como las comparaciones realizadas con los valores del aclaramiento plasmático de vancomicina obtenido en los pacientes neonatos de peso menor o igual de 1 Kg y el obtenido en los pacientes de peso mayor de 1 Kg de acuerdo con los puntos de corte para esta variable establecidos en el nomograma de Aguilar (2008).

Tabla 5.30. Prueba t-Student realizada con los valores del aclaramiento plasmático de vancomicina obtenidos en los subgrupos de neonatos del grupo control indicados.

Peso (Kg)	t-Student	P
Menor de 1,2 Kg Igual y mayor de 1,2 Kg	-5,005	0,000
Menor e igual de 1 Kg Mayor de 1 Kg	-4,269	0,000

En la Tabla 5.31 se contrasta si existen diferencias entre los valores medios del aclaramiento plasmático de vancomicina de acuerdo con los intervalos de creatinina sérica establecidos en el nomograma de Capparelli (2001).

Tabla 5.31. Media, desviación estándar, intervalo de confianza del 95%, prueba de normalidad, estadístico de Levene y análisis de la varianza del aclaramiento plasmático de vancomicina en función de los intervalos de creatinina establecidos por el nomograma de Caparelli, 2001.

	Creatinina (mg/dl)	N	Media	Desviación Estándar	IC95%	Prueba de Normalidad
Aclaramiento plasmático de vancomicina (L/Kg/h)	Menor 0,65 mg/dl	48	0,053	0,012	0,049; 0,057	0,200
	0,65-0,94 mg/dl	28	0,044	0,010	0,040; 0,048	0,586
	0,95-1,2 mg/dl	16	0,042	0,022	0,030; 0,054	0,074
	Mayor 1,2 mg/dl	4	0,025	0,010	0,010; 0,040	0,009
Aclaramiento plasmático				Estadístico		Sig
HOMOGENEIDAD VARIANZAS				Levene	4,052	0,036
ANOVA				Welch	10,842	0,001

En la Figura 5.20 se representa gráficamente el aclaramiento plasmático de vancomicina en los cuatro subgrupos indicados de acuerdo con los valores de creatinina sérica determinados en los pacientes neonatos.

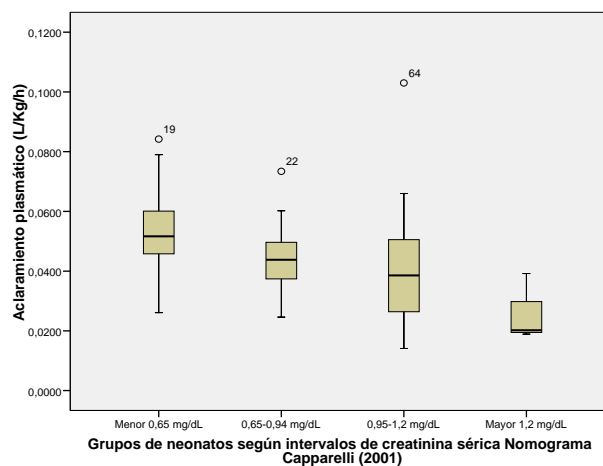


Figura 5.20. Mediana, cuartiles y valores mínimo, máximo y anómalos del aclaramiento plasmático de vancomicina en los neonatos agrupados de acuerdo con el intervalo de creatinina sérica indicado.

El análisis post hoc del ANOVA realizado con la prueba de Tamhane detectó diferencias estadísticamente significativas entre los valores del aclaramiento plasmático obtenidos para los pacientes neonatos con valores de creatinina sérica menor de 0,65 mg/dl y los pacientes neonatos cuya concentración de creatinina sérica es igual o mayor de 0,65 mg/dl. El resultado de la prueba t-Student realizada con los valores del aclaramiento plasmático de vancomicina obtenidos en estos dos grupos de pacientes neonatos corroboró esta significación estadística ($t_0=3,545$; $p<0,05$).

En la Tabla 5.32 se contrasta si existen diferencias estadísticamente significativas, o no, entre los valores medios del aclaramiento plasmático de vancomicina en los subgrupos de neonatos establecidos de acuerdo con los intervalos de edad postconcepcional indicados en el nomograma de Neofax® (Young, 2007).

Tabla 5.32. Media, desviación estándar, intervalo de confianza del 95%, prueba de normalidad, estadístico de Levene y t-Student del aclaramiento plasmático en función de los intervalos de EPC establecidos por el nomograma Neofax®.

	EPC (semanas)	N	Media	Desviación Estándar	IC95%	Prueba de Normalidad
Aclaramiento plasmático de vancomicina (L/Kg/h)	≤ 29	30	0,039	0,014	0,034; 0,044	0,200
	> 29	66	0,050	0,015	0,047; 0,054	0,030
Aclaramiento plasmático				Estadístico		Sig
HOMOGENEIDAD VARIANZAS				Levene	0,036	0,851
U-Mann-Whitney				Z	-3,435	0,001

En la Tabla 5.33 se contrasta si existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios del aclaramiento plasmático de vancomicina en los subgrupos de neonatos establecidos de acuerdo con los

intervalos de edad postnatal indicados en el nomograma de Neofax® (Young, 2007).

Tabla 5.33. Media, desviación estándar, intervalo de confianza del 95%, prueba de normalidad, estadístico de Levene y t-Student del aclaramiento plasmático en función de los intervalos de edad postnatal establecidos por el nomograma Neofax®.

	EPN (días)	N	Media	Desviación Estándar	IC95%	Prueba de Normalidad
Aclaramiento plasmático de vancomicina (L/Kg/h)	≤ 14	46	0,041	0,015	0,037; 0,046	0,200
	> 14	50	0,052	0,014	0,048; 0,056	0,000
Aclaramiento plasmático				Estadístico		Sig
HOMOGENEIDAD VARIANZAS				Levene	1,672	0,199
U-Mann-Whitney				Z	-2,941	0,003

Al comparar los valores medios del aclaramiento plasmático en los subgrupos de neonatos según los intervalos de edad postnatal establecidos por el nomograma de Taketomo (1993), mayor o igual y menor de 7 días, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (U-Mann Whitney = -1,888; $p > 0,05$).

La Tabla 5.34 muestra las variables que aportan a la ecuación de regresión múltiple realizada con el parámetro farmacocinético aclaramiento plasmático de vancomicina una contribución estadísticamente significativa. El resultado de este análisis ha permitido seleccionar las variables que integran el nomograma propuesto en este estudio para seleccionar la dosis inicial de vancomicina administrada a los pacientes neonatos del *grupo intervención*.

Tabla 5.34. Análisis de regresión lineal múltiple del aclaramiento plasmático de vancomicina y las variables indicadas.

	Coeficiente no estandarizado		Coeficiente estandarizado		
	B	Std. Error	Beta	t	Sig.
Constante	0,020	0,009		2,327	0,022
Peso Menor o Igual y mayor 1,2Kg	0,013	0,003	0,389	4,421	0,000
Cr Menor o Igual y mayor 0,65 mg/dl	-0,006	0,003	-0,195	-2,239	0,028
EPC Menor e igual o mayor 29 semanas	0,006	0,003	0,172	1,971	0,052
EPN Menor e igual o mayor 14 días	0,007	0,003	0,219	2,589	0,011

Dado que al introducir tres covariables en el nomograma el número disponible de pacientes incluido en cada uno de los subgrupos era limitado, se decidió simplificar el nomograma de dosificación de vancomicina incluyendo las covariables para las que se obtuvo mayor significación estadística; esto es, peso y edad postnatal (Tabla 5.35).

Tabla 5.35. Nomograma de dosificación de vancomicina propuesto para iniciar el tratamiento en pacientes neonatos prematuros de acuerdo con el peso y la edad posnatal (EPN) de los pacientes neonatos.

Peso (Kg)	EPN (días)	Pauta posológica
≤ 1,2	≤ 14	10mg/Kg c/12h
	> 14	15mg/Kg c/12h
> 1,2	≤ 14	15mg/Kg c/12h
	> 14	15mg/Kg c/12h

5.4 VARIABLES DE RESULTADO

5.4.1 Variables relacionadas con la efectividad del tratamiento

A continuación se presenta el análisis de la variable ‘**curación clínica**’ en los 65 episodios de sepsis tardía (confirmada por germen gram positivo o clínica) incluidos en el estudio. Se ha excluido de este análisis los 36 tratamientos de vancomicina en los que el antibiótico se ha utilizado por ‘sospecha de sepsis’ con una mediana en la duración del tratamiento de 7 días (primer cuartil: 5; tercer cuartil: 10).

La curación clínica ocurrió en el 90,8% (estado: ‘curado’) de los casos analizados alcanzándose en una mediana de tiempo de 10 días, con un mínimo de 6 días y un máximo de 33 días. Hubo 3 (4,6%) casos de fracaso terapéutico (1 paciente en el *grupo control* en el que se interrumpió el tratamiento con vancomicina y se inició tratamiento con teicoplanina, 1 paciente del *grupo intervención* en el que para tratar la bacteriemia persistente se adicionó rifampicina al tratamiento con vancomicina y 1 exitus en el *grupo control*). Además, hubo 3 (4,6%) casos perdidos por traslado al hospital de referencia. En la Tabla 5.36 se analiza la mediana de tiempo hasta la curación clínica en función del grupo de estudio (*control e intervención*).

Tabla 5.36. Mediana, error típico e IC95% del análisis de supervivencia de la variable ‘Curación clínica (días)’ en ambos grupos.

	Mediana	Error típico	IC95%
Control	11	0,925	9,19 – 12,81
Intervención	8	0,604	6,82 – 9,18
Global	10	0,429	9,16– 10,84

En la Figura 5.21 se comparan las curvas de supervivencia hasta la curación clínica (estado) en ambos grupos de pacientes (*control* e *intervención*). La prueba de Mantel-Haenszel obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambas curvas ($\chi^2=9,28$; $df=1$; $p<0,05$).

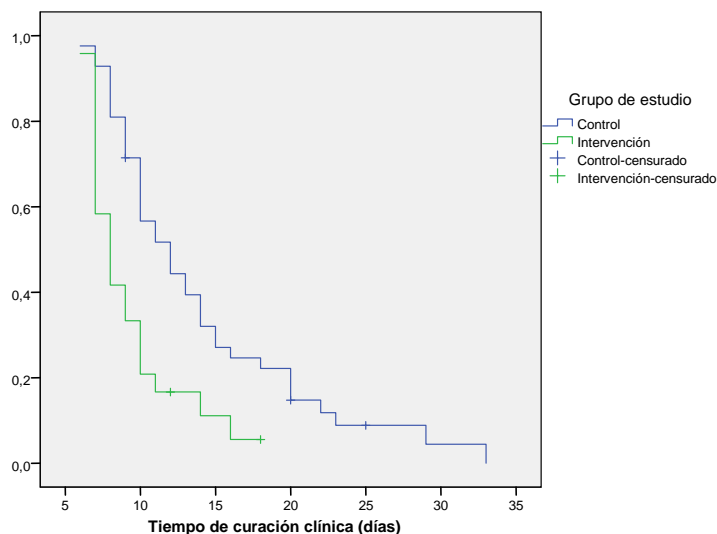


Figura 5.21. Tiempo de curación clínica (días) en ambos grupos de pacientes (control e intervención).

En la siguiente Tabla 5.37 se presenta el valor medio de la variable curación clínica (días) en los neonatos prematuros con estado ‘curado’ en función del peso. Como puede observarse en los grupos de neonatos de menor peso (RN de muy bajo peso y RN de extremado bajo peso) el tiempo hasta la curación clínica es inferior en el *grupo intervención* ($p<0,05$).

Tabla 5.37. Medida de tendencia central y dispersión de la variable ‘curación clínica (días)’ en función del peso al nacimiento.

	Control	Intervención	p
Curación clínica (días)	Media \pm DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
RN bajo peso	8,78 \pm 1,30 (7,78 – 9,78)	7	0,073
RN muy bajo peso	11,50 (9,00– 16,25)	8,00 (7,00 – 10,00)	0,011
RN extremado bajo peso	16,00 \pm 6,81 (11,67 – 20,33)	7,00 (7,00 – 10,00)	0,000

En las Figuras 5.22 y 5.23 se representan las curvas de supervivencia hasta la curación clínica (Estado) **en función del tipo de sepsis**, confirmada (Figura 5.22) o clínica (Figura 5.23) en ambos grupos de pacientes. Al comparar las curvas en ambos casos utilizando la prueba de Mantel-Haenszel no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En las Tablas 5.38 y 5.39 se indican las medianas del tiempo hasta curación clínica (días) en ambos casos.

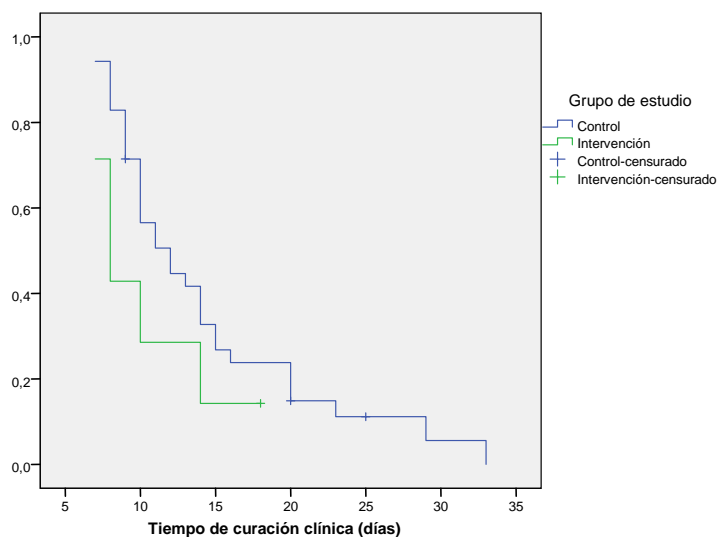


Figura 5.22. Tiempo de variable curación clínica (días) en los casos de **sepsis nosocomial confirmada** de ambos grupos de pacientes (control e intervención).

Tabla 5.38. Mediana, error típico e IC95% del análisis de supervivencia de la variable ‘Curación clínica (días)’ en ambos grupos de pacientes realizado únicamente con los casos de sepsis nosocomial confirmada.

	Mediana	Error típico	IC95%
Control	12	1,431	9,19 – 14,81
Intervención	8	0,655	6,72 – 9,28
Global	11	0,945	9,15 – 12,85

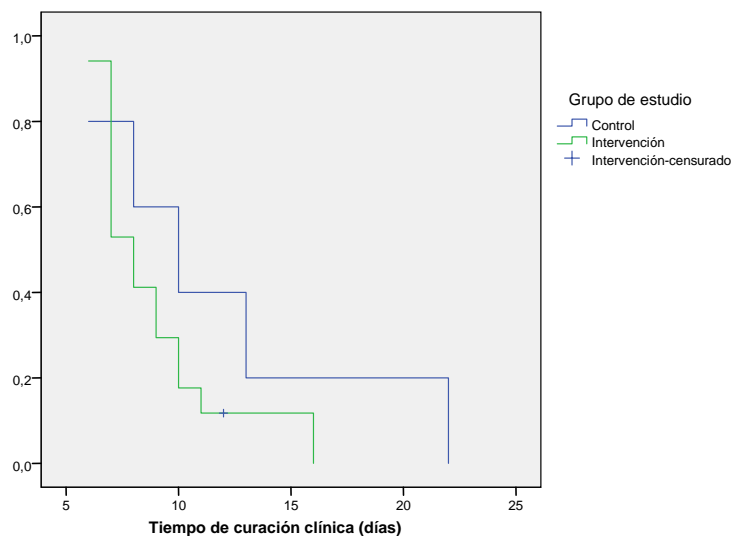


Figura 5.23. Tiempo de curación clínica (días) en los casos de **sepsis clínica** en ambos grupos de pacientes (control e intervención).

Tabla 5.39. Mediana, error típico e IC95% del análisis de supervivencia de la variable ‘Curación clínica (días)’ en ambos grupos de pacientes realizado únicamente con los casos de sepsis clínica.

	Mediana	Error típico	IC95%
Control	10	2,191	5,71 – 14,29
Intervención	8	0,457	7,12 – 8,88
Global	8	0,934	6,12 – 9,83

En la Figura 5.24 se representa la curva de supervivencia hasta la curación clínica (Estado) para el conjunto de la población de neonatos prematuros incluidos en el estudio **en función de la variable farmacocinética porcentaje de tiempo estimado en el que la concentración plasmática de vancomicina se sitúa por encima de 10 mcg/ml** tomando como valor umbral para la comparación de los grupos un tiempo estimado mayor o igual al 80%. Este valor se seleccionó de acuerdo con los resultados obtenidos en el epígrafe [5.4.3](#) (Tabla 5.48) ya que fue el valor para el que se encontraron diferencias significativas entre los grupos *control* e *intervención*. La prueba de Mantel-Haenszel puso de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas ($\chi^2=5,65$; $df=1$; $p<0,05$). En la Tabla 5.40 se comparan las medianas del tiempo hasta curación clínica (días) en ambos casos.

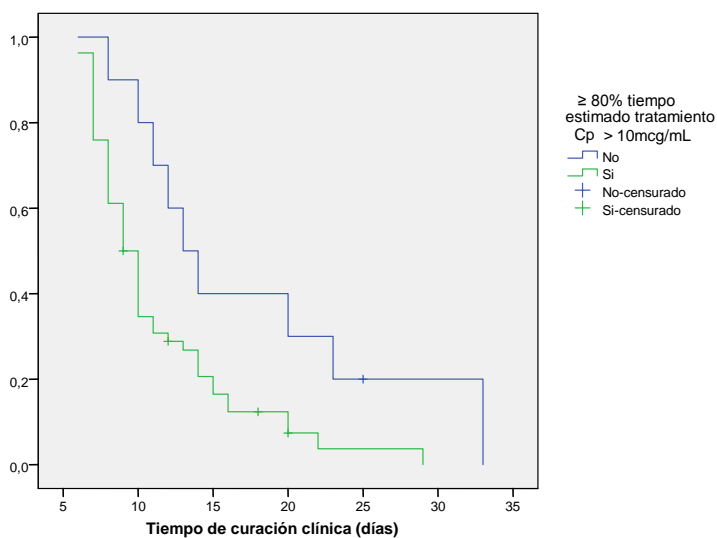


Figura 5.24. Tiempo de curación clínica (días) del total de pacientes incluidos en el estudio en función del porcentaje de tiempo estimado en el que concentración plasmática de vancomicina es superior a 10 mcg/ml.

Tabla 5.40. Mediana, error típico e IC95% del análisis de supervivencia de la variable ‘Curación clínica (días)’ en función del tiempo estimado $C_p > 10$ mcg/ml.

	Mediana	Error típico	IC95%
<80% tiempo estimado tratamiento $C_p > 10$ mcg/ml	13	1,581	9,90 – 16,10
≥80% tiempo estimado tratamiento $C_p > 10$ mcg/ml	9	0,510	7,99 – 10,00
Global	10	0,430	9,16 – 10,84
Cp: concentración plasmática			

5.4.2 Variables relacionadas con la seguridad del tratamiento

5.4.2.1 Nefrotoxicidad

De acuerdo con la definición de nefrotoxicidad descrita en el capítulo de material y métodos (diuresis menor de 1 ml/kg/h o concentración de creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl) ningún paciente neonato prematuro incluido en el estudio manifestó nefrotoxicidad. Solo hubo un paciente del *grupo control* cuyo valor de la concentración de creatinina sérica se incrementó desde un valor basal de 0,9 mg/dl a un valor de 1,8 mg/dl transcurridos tres días desde el inicio del tratamiento con vancomicina. Este paciente experimentó un fracaso hemodinámico con exitus por shock por lo que se excluyó del siguiente análisis de valoración de nefrotoxicidad.

De acuerdo con la clasificación RIFLE de daño renal agudo, únicamente un paciente del *grupo control* duplicó su valor basal de creatinina sérica durante el tratamiento con vancomicina, con un valor basal previo al tratamiento de 0,7 mg/dl y un valor de 1,5 mg/dl el segundo día de tratamiento mientras recibía de forma concomitante tratamiento con ibuprofeno indicado para el cierre

farmacológico del ductus arterioso persistente. Este paciente presentaba una diuresis superior a 1 ml/Kg/h.

En la Figura 5.25 se compara el valor de la concentración de creatinina basal y el valor de concentración de creatinina más elevado obtenidos durante el tratamiento con vancomicina en los pacientes de los *grupos control e intervención*. La comparación de los valores medios de esta variable mediante el contraste no paramétrico de Wilcoxon puso de manifiesto la existencia de diferencias significativas en el *grupo control* ($p < 0,05$).

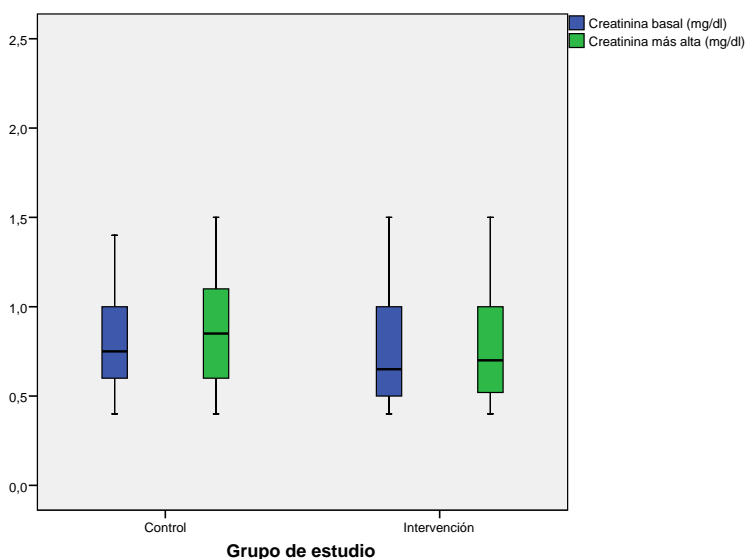


Figura 5.25. Mediana, cuartiles y valores mínimo, máximo y anómalos de de la creatinina sérica basal y más elevada durante el tratamiento con vancomicina en ambos grupos de estudio (control e intervención)

En la Tabla 5.41 se analizan los pacientes que mostraron durante el tratamiento con vancomicina un incremento en el valor de creatinina basal igual o superior a 0,5 mg/dl en función de otros factores de riesgo de nefrotoxicidad. A diferencia

del *grupo control*, en el *grupo intervención* no hubo ningún neonato que desarrollara un incremento del valor basal de la concentración sérica de creatinina igual o superior a 0,5 mg/dl ($p>0,05$).

Tabla 5.41. Número y porcentaje de neonatos que presentaron una modificación del valor de concentración sérica de creatinina basal durante el tratamiento simultáneo de los fármacos (o situaciones) y vancomicina.

	Control N (%)
Incremento creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl	3 (5,9)
Indometacina/ibuprofeno concomitante	1 (1,9)
Furosemida concomitante	2 (3,9)
Anfotericina B concomitante	0 (0)
Amikacina concomitante	3 (5,9)
Dopamina concomitante	3 (5,9)
$\geq 80\%$ tiempo estimado tratamiento $C_p > 15$ mcg/ml	0 (0)
TOTAL	51 (100)
Cp: concentración plasmática	

5.4.2.2 Ototoxicidad

Se analizaron un total de 36 resultados de la prueba de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral correspondientes a 26 neonatos en el *grupo control* y 10 en el *grupo intervención*. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con resultado de la prueba patológico (RR=1,26; IC95%: 0,22-7,08; $p>0,05$). Tan solo un paciente en el *grupo control* desarrolló ototoxicidad de origen coclear que podría estar relacionada con la administración de otros fármacos ototóxicos. Este prematuro tenía 32 semanas de edad gestacional y 800 gramos de peso al nacimiento y estuvo en tratamiento con vancomicina un total de 17 días y con amikacina un total de 16 días.

En la Tabla 5.42 se compara el resultado de la prueba de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral en ambos grupos de pacientes.

Tabla 5.42. Resultado de la prueba de PEATC.

	Control N (%)	Estudio N (%)	p
Normal	23 (45,1)	8 (29,6)	0,187
Patológico			
Transmisión	2 (3,9)	2 (7,4)	0,509
Coclear	1 (2)	0	0,467
No realizado	25 (49)	17 (63)	0,243
TOTAL	51 (100)	27 (100)	
PEATC: Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral			

En la Tabla 5.43 se analiza el resultado de la prueba de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral en función de los factores de riesgo de ototoxicidad y la administración de fármacos ototóxicos en el total de pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 5.43. Distribución de neonatos en función del resultado de la Prueba PEATC y factores de riesgo de ototoxicidad

	N	Normal N (%)	Patológico N (%)	No realizado N (%)
Edad gestacional < 32 semanas	59	23 (39)	2 (3,4)	34 (57,6)
Peso al nacimiento < 1500g	66	26 (39,4)	3 (4,5)	37 (56,1)
APGAR1 <5	16	4 (25,0)	1 (6,3)	11 (68,7)
APGAR5 <7	8	3 (37,5)	0	5 (62,5)
Furosemida concomitante	22	8 (36,4)	0	14 (63,6)
Vancomicina total > 10 días	48	20 (41,7)	3 (6,3)	25 (52)
Gentamicina > 5 días	37	15 (40,5)	1 (2,7)	21 (56,8)
Amikacina > 5 días	54	23 (42,6)	4 (7,4)	27 (50)
PEATC: Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral				

En la Tabla 5.44 se compara el resultado de la prueba de otoemisiones acústicas evocadas transitorias al alta en ambos grupos de pacientes.

Tabla 5.44. Resultado de la prueba de otoemisiones acústicas evocadas transitorias

	Control N (%)	Intervención N (%)	p
Pasan	30 (58,8)	12 (44,4)	0,229
No pasan	10 (19,6)	4 (14,8)	0,602
No realizadas	11 (21,6)	11 (40,7)	0,075
TOTAL	51 (100)	27 (100)	

5.4.3 Variables relacionadas con las concentraciones plasmáticas valle de vancomicina

Para valorar el impacto de la intervención farmacéutica en la obtención de concentraciones plasmáticas valle de vancomicina objetivo (10-15 mcg/ml) se ha comparado el **porcentaje de concentraciones plasmáticas incluidas en este intervalo terapéutico** obtenidas en los grupos *control* e *intervención*. De este análisis se han excluido las 4 concentraciones plasmáticas del *grupo control* cuyo objetivo era alcanzar una concentración entre 5 y 10 mcg/ml. En la Tabla 5.45 se analiza el porcentaje de concentraciones incluidas, inferiores y superiores al intervalo terapéutico en cada uno de los grupos. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de concentraciones plasmáticas incluidas en el intervalo terapéutico (10-15 mcg/ml) obtenidas en ambos grupos estudiados (RR=1,50; IC95%: 0,82-2,75; p>0,05).

Tabla 5.45. Porcentaje de concentraciones plasmáticas valle de vancomicina (C_{\min}) incluidas o excluidas del intervalo terapéutico 10-15 mcg/ml

	Control N (%)	Intervención N (%)	p
C_{\min} por debajo del IT (< 10 mcg/ml)	37 (40,2)	28 (43,1)	0,721
C_{\min} incluidas en el IT (10-15 mcg/ml)	16 (17,4)	17 (26,2)	0,186
C_{\min} por encima del IT (> 15 mcg/ml)	39 (42,4)	20 (30,8)	0,140
TOTAL	92 (100)	65 (100)	

IT: intervalo terapéutico

En lo que se refiere a la validación del nomograma de dosificación de vancomicina diseñado en este estudio (ver epígrafe 5.3.2 [Tabla 5.35](#)), en la [Tabla 5.46](#), se compara el porcentaje de concentraciones plasmáticas observadas en los pacientes neonatos del *grupo intervención* que están incluidas en el intervalo terapéutico (10 -15 mcg/ml) en función del nomograma de dosificación utilizado para realizar la dosificación de vancomicina previa monitorización farmacocinética. Asimismo, la distribución de las concentraciones plasmáticas (primeras o segundas y sucesivas determinaciones) estratificada de acuerdo con la estrategia posológica seguida antes de la monitorización se recoge en la [Figura 5.26](#). La individualización posológica antes de las segunda y siguientes determinaciones incluye también las recomendaciones del informe farmacoterapéutico. Como puede observarse no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de concentraciones plasmáticas incluidas en el intervalo terapéutico (RR=1,65; IC95%: 0,69-3,98; $p>0,05$) ([Tabla 5.69](#)).

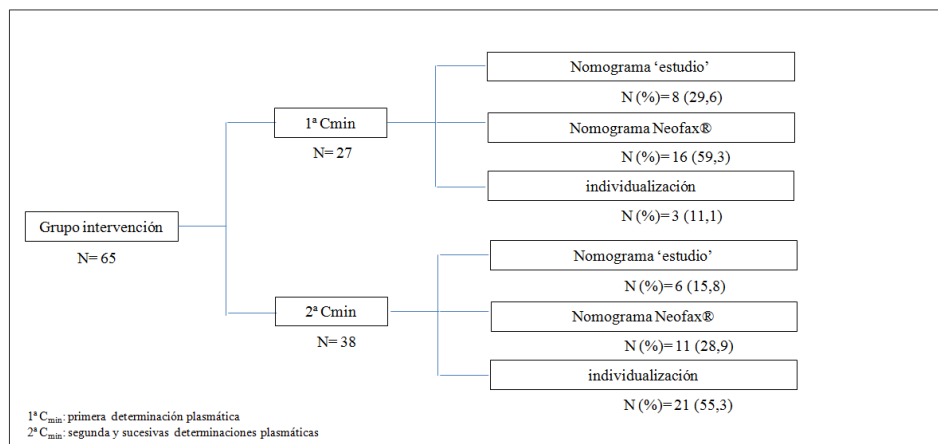


Figura 5.26. Distribución de las concentraciones plasmáticas analizadas en el grupo intervención de acuerdo con la estrategia de dosificación utilizada.

Tabla 5.46. Porcentaje de concentraciones plasmáticas de vancomicina en función del intervalo terapéutico y nomograma de dosificación inicial en el grupo intervención

	Neofax® N (%)	'estudio' N (%)	p
C _{min} por debajo del IT (menores 10 mcg/ml)	18 (66,7)	5 (35,7)	0,061
C _{min} dentro IT (10-15 mcg/ml)	7 (25,9)	6 (42,9)	0,275
C _{min} por encima del IT (mayores de 15 mcg/ml)	2 (7,4)	3 (21,4)	0,199
TOTAL	27 (100)	14 (100)	

Nomograma 'estudio': nomograma diseñado en el presente estudio (ver epígrafe [5.3.2](#))
IT: intervalo terapéutico

La Tabla 5.47 recoge el valor medio del **porcentaje de tiempo estimado en el que el valor de la concentración plasmática de vancomicina se sitúa por encima de los valores 10 y 15 mcg/ml** obtenido en ambos grupos de estudio, observándose un mayor porcentaje del tiempo de tratamiento con una concentración plasmática por encima de 15 mcg/ml en el *grupo intervención* ($p < 0,05$). La Figura 5.27 muestra gráficamente la distribución de esta variable para ambos valores de concentración plasmática en los grupos de estudio.

Tabla 5.47. Valor medio del porcentaje de tiempo estimado en el que la concentración plasmática de vancomicina se sitúa por encima de la concentración objetivo

	Control	Intervención	p
	Media \pm DE (IC95%) o Mediana (Q ₁ , Q ₃)		
Porcentaje tiempo estimado tratamiento Cp>10 mcg/ml	93,94 (84,18-100)	96,70 (89,87-100)	0,093
Porcentaje tiempo estimado tratamiento Cp >15 mcg/ml	68,72 \pm 20,96 (63,49-73,96)	78,13 \pm 12,34 (73,96-82,31)	0,006

Cp: concentración plasmática

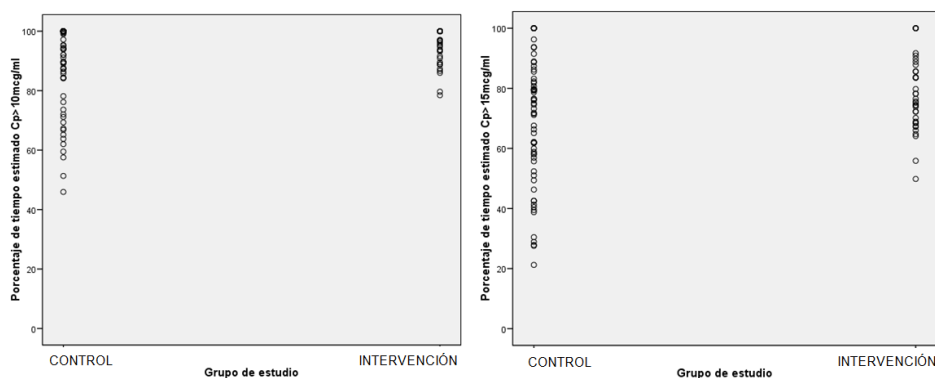


Figura 5.27. Diagramas de dispersión de los porcentajes de tiempo estimados en que la concentración plasmática del fármaco se sitúa por encima de los valores 10 y 15 mcg/ml.

También se han analizado distintos puntos de corte (100%, 90% y 80%) del porcentaje de tiempo estimado en el que la concentración plasmática de vancomicina se sitúa en valores superiores a 10 y 15 mcg/ml. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 5.48. Como puede observarse hay un mayor porcentaje de pacientes en el *grupo intervención* en los que la concentración plasmática de vancomicina permanece al menos el 80% del tiempo de tratamiento por encima del valor umbral de 10 mcg/ml ($p < 0,05$).

Tabla 5.48. Distribución de los neonatos en función del porcentaje de tiempo estimado de tratamiento por encima de la concentración objetivo.

	Control N (%)	Intervención N (%)	p
100% tiempo estimado tratamiento Cp > 10 mcg/ml	21 (32,8)	14 (38,9)	0,543
≥ 90% tiempo estimado tratamiento Cp > 10 mcg/ml	36 (56,2)	27 (75,0)	0,063
≥ 80% tiempo estimado tratamiento Cp > 10 mcg/ml	49 (76,6)	34 (94,4)	0,023
100% tiempo estimado tratamiento Cp > 15 mcg/ml	6 (9,4)	4 (11,1)	0,782
≥ 90% tiempo estimado tratamiento Cp > 15 mcg/ml	10 (15,6)	6 (16,7)	0,892
≥ 80% tiempo estimado tratamiento Cp > 15 mcg/ml	19 (29,7)	14 (38,9)	0,350
Cp: concentración plasmática			

6. DISCUSIÓN

Los neonatos prematuros son pacientes que requieren ingresos más o menos prolongados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales debido a su inmadurez y complicaciones médicas de múltiple naturaleza. Esta hospitalización no está exenta de riesgos, entre ellos, las infecciones hospitalarias y en el caso particular de pacientes neonatos de muy bajo peso al nacimiento existe, además, el riesgo constante de desarrollo de sepsis tardía. Vancomicina es uno de los antibióticos más utilizado para el tratamiento empírico de este tipo de sepsis ya que es un antibiótico activo frente a los Estafilococo Coagulasa Negativo que son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en las sepsis tardías.

La elevada utilización de este antibiótico a lo largo del tiempo ha hecho que vancomicina sea uno de los antibióticos en los que más se ha estudiado su comportamiento farmacocinético en pacientes neonatos ([Anexo-1](#)). A pesar de ello, no existe un claro consenso en la estrategia de dosificación óptima ([Anexo-2](#)). Existen multitud de nomogramas para la dosificación de vancomicina en pacientes neonatos y pocos de ellos han sido evaluados prospectivamente, no habiendo demostrado ninguno de ellos una clara superioridad. Ello, sumado a la elevada variabilidad inter e intraindividual de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina, especialmente en pacientes neonatos prematuros, hace que la monitorización farmacocinética esté justificada en este grupo de población. Se ha demostrado que la individualización posológica de vancomicina mediante la monitorización farmacocinética proporciona un mayor número de pacientes neonatos cuyas concentraciones plasmáticas se sitúan en el intervalo terapéutico que cuando esta se realiza mediante la utilización de los distintos nomogramas de dosificación publicados y aceptados en la práctica asistencial (62% vs 39%; $p < 0,05$) (Crumby, 2009). A pesar de ello, son estos últimos los que se utilizan habitualmente en las UCINs.

Como se ha detallado en el epígrafe [3.3.2](#) la emergencia de aislados con sensibilidad disminuida a vancomicina ha motivado la definición para pacientes adultos de un intervalo terapéutico referido a las concentraciones plasmáticas valle de vancomicina superiores a los establecidos clásicamente. Sin embargo, hasta el momento, no existen datos publicados y validados en pacientes neonatos que relacionen este incremento de C_{\min} objetivo con la efectividad o toxicidad asociada al tratamiento con este fármaco. En este contexto cabe resaltar que los nomogramas de dosificación, publicados todos ellos con anterioridad a las directrices actuales validadas en adultos, no están diseñados para alcanzar las C_{\min} objetivo que se consideran óptimas en la actualidad.

Por todo ello, se ha considerado conveniente la monitorización farmacocinética de los niveles plasmáticos valle de vancomicina en pacientes neonatos prematuros y diseñar, a partir de la información obtenida, un nomograma que permita la dosificación inicial de vancomicina con el objetivo de alcanzar concentraciones plasmáticas de antibiótico situadas en el ámbito de 10 a 15 mcg/ml de forma rápida.

El presente trabajo se ha diseñado como un estudio cuasi-experimental para estimar el valor añadido de la intervención farmacéutica realizada en el *grupo intervención*. Para ello, se ha tomado como referencia un *grupo control* sobre el que se ha realizado un estudio retrospectivo de las concentraciones plasmáticas de vancomicina. Entre las limitaciones de este tipo de estudios cabe resaltar el hecho de que se podría presentar un efecto de período, ya que los grupos (*control* e *intervención*) se han valorado en momentos temporales diferentes y, por tanto, estos podrían tener características diferenciales. Este efecto, no se ha presentado en el estudio desarrollado tal y como se desprende del análisis de los resultados obtenidos que se detalla en los epígrafes siguientes.

6.1 PACIENTES Y TRATAMIENTO

6.1.1 Población de estudio

En el estudio se han incluido un total de 78 pacientes neonatos prematuros, 51 en el *grupo control o retrospectivo* y 27 en el *grupo intervención*. Ambos grupos se pueden considerar grupos homogéneos ya que no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en las variables biométricas y de función renal comparadas, a excepción de la variable edad postnatal en el momento de la monitorización farmacocinética de vancomicina, que fue ligeramente inferior en el *grupo intervención* con una mediana de 11 días (primer cuartil: 8,5; tercer cuartil: 15) frente a una mediana de 15 días (primer cuartil: 10; tercer cuartil: 20) en el *grupo control*. A pesar de que en ambos casos la edad postnatal supera la primera semana de vida, que es el periodo durante el cual la velocidad de filtración glomerular del neonato es menor (Olivarría, 1990), la diferencia obtenida en esta variable parece tener cierta influencia en el aclaramiento plasmático de vancomicina, ya que al comparar los valores medios del aclaramiento plasmático de vancomicina en función de la edad postnatal (7 o 14 días) en los diferentes subgrupos del *grupo control* se han obtenido diferencias significativas entre los subgrupos de pacientes de edad postnatal menor e igual a 14 días y los de mayor a este valor.

La distribución de los pacientes neonatos prematuros según su edad gestacional es similar en ambos grupos, habiendo un mayor porcentaje de neonatos Muy pretérminos (28 a 31 semanas) y Prematuros extremos (24 a 27 semanas). Esta distribución corrobora los resultados obtenidos en otros estudios en los que se indica que los grupos de mayor prematuridad, que son habitualmente los que tienen un peso inferior a 1500 gramos, presentan un mayor riesgo para el

desarrollo de sepsis (Downey, 2010; Perlman, 2007). De hecho, un elevado porcentaje de neonatos en ambos grupos tienen un peso inferior a 1500 gramos y no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en ambos grupos de estudio ($p > 0,05$) ([Tabla 5.4](#)). El porcentaje de prematuros Muy pretérminos incluidos en este estudio está en línea con los datos facilitados por el Instituto Nacional de Estadística y la Organización Mundial de la Salud, ya que ambos indican que el número de nacimientos de este grupo es mayor.

Al comparar las características biométricas (edad gestacional, edad postconcepcional, edad postnatal y peso) del grupo de neonatos prematuros incluidos en este estudio con los referidos por otros autores ([Anexo-1](#)) se observa que la población estudiada se aproxima a las edades descritas en los estudios de Machado y col. (2007), Rocha y col. (2006), Sanhuja y col. (1996), Anderson y col. (2007) o Seay y col. (1994). Asimismo, los valores medios de edad gestacional, postconcepcional y postnatal de la población estudiada se aproximan a los valores publicados por Hoog y col. (2000). Sin embargo, estos autores incluyen en el estudio, además de pacientes neonatos prematuros, a pacientes neonatos a término de edad gestacional de hasta 41 semanas por lo que el intervalo de los valores de peso proporcionado por estos autores es muy amplio (mínimo: 0,51; máximo: 4,41 Kg) y alcanza valores muy superiores a los registrados para los pacientes neonatos incluidos en este estudio. Seay y col. (1994) también incluyeron en el estudio pacientes neonatos de peso ligeramente superior $1,492 \pm 1,053$ Kg al de la población del estudio actual. Por otra parte, el trabajo publicado por Marqués y col. (2010), representa una población de pacientes de mayor edad gestacional, edad postconcepcional y peso que la población incluida en este estudio, ya que los autores incorporan en su estudio pacientes neonatos a término.

Se debe destacar que a pesar de que los modelos farmacocinéticos descritos ([Anexo-1](#)) se han desarrollado en pacientes neonatos, la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios es elevada por lo que es importante realizar procedimientos de evaluación de los modelos publicados en la bibliografía porque los pacientes neonatos experimentan cambios fisiológicos continuos, en un periodo de tiempo muy corto, que afectan a los parámetros farmacocinéticos del fármaco.

Respecto a las variables relativas a la función renal, creatinina sérica y aclaramiento de creatinina observadas al inicio del tratamiento y el día de la monitorización farmacocinética, tampoco se han obtenido diferencias significativas entre los grupos de estudio (*control* e *intervención*). Cabe destacar la baja población incluida en el estudio con valores de creatinina sérica entre 1,2 mg/dl y 1,5 mg/dl. Capparelli y col. (2001) desarrollaron un modelo farmacocinético en el cual la creatinina sérica influía significativamente sobre el aclaramiento plasmático de vancomicina ([Anexo-1](#)) y construyeron un nomograma de dosificación de acuerdo únicamente a los valores de creatinina sérica ([Anexo-2](#)). Estos autores realizaron el estudio con la información obtenida a partir de una población de 374 pacientes neonatos con una mediana del valor de creatinina, determinada por el método de Jaffe, similar a la obtenida en este estudio [0,6 mg/dl (primer cuartil: 0,4; tercer cuartil: 0,9)] y consideraron como valores de creatinina elevados los valores superiores a 0,7 mg/dl (27% del total de la población incluida en el estudio).

La gravedad del paciente neonato al nacimiento, valorada con las escalas CRIB-II y APGAR, también fue similar en ambos grupos estudiados (*control* e *intervención*). Sin embargo, el tipo de reanimación cardiopulmonar difiere, predominando en el *grupo control* el tipo de reanimación IV, que requiere intubación del neonato para asistirle respiratoriamente, y en el *grupo*

intervención la reanimación III, que se lleva a cabo con mascarilla (CPAP). En esta variable sí que se observa un efecto de período ya que en el transcurso del estudio se han modificado las recomendaciones internacionales sobre la reanimación neonatal en las que se refuerza el potencial efecto beneficioso del uso de CPAP en el paritorio (Iriando, 2011).

La utilización de indometacina o ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente del neonato prematuro lleva asociados efectos secundarios indeseables, entre ellos la alteración renal transitoria que puede disminuir el aclaramiento plasmático de vancomicina. La presencia de ductus arteriovenoso persistente (DAP) hemodinámicamente significativo ha sido similar en ambos grupos de estudio ([Tabla 5.35](#)) y acorde a la incidencia de la patología en prematuros, ya que está inversamente relacionada con la edad gestacional (del 20% en mayores de 32 semanas al 60% en menores de 28 semanas) (Ruíz, 2008). No se han encontrado diferencias significativas en el porcentaje de pacientes de ambos grupos de estudio (16% *grupo control* vs 18,5% *grupo intervención*) que han recibido de forma concomitante vancomicina y un fármaco inhibidor de la ciclooxigenasa (indometacina/ibuprofeno).

Respecto a las sepsis tardías diagnosticadas en el presente estudio, cabe destacar un mayor porcentaje de pacientes con sepsis tardías confirmadas por germen gram positivo en el *grupo control* (70,6% en el *grupo control* vs 25,9% en el *grupo intervención*; $p < 0,05$). En el *grupo intervención* se han observado un mayor porcentaje de pacientes con sepsis tardías clínicas o lo que es lo mismo, un mayor porcentaje de pacientes neonatos que presentan manifestaciones clínicas y marcadores biológicos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pero el hemocultivo ha sido negativo ($p < 0,05$).

Una posible explicación de estos resultados podría estar relacionada en que en muchas ocasiones el hemocultivo se realiza a partir de extracciones de sangre obtenidas cuando el paciente neonato está recibiendo tratamiento con vancomicina. En estas condiciones, la muestra sanguínea que se utiliza para realizar el hemocultivo, que se obtiene por dilución 1/5 a 1/10 (volumen/volumen) de la muestra de sangre extraída del paciente en el medio de cultivo, contiene una concentración de vancomicina que en ocasiones puede ser suficiente para limitar el resultado del hemocultivo (Loza, 2003). Así, en el *grupo intervención* la concentración plasmática de vancomicina en los pacientes neonatos ha permanecido por encima del valor objetivo (10-15 mcg/ml) un mayor porcentaje del tiempo de tratamiento, por lo que es probable que al realizar las diluciones de la muestra para realizar el hemocultivo la concentración de antibiótico en el medio oscilara entre 1-3 mcg/ml, valores que corresponden a valores superiores a la concentración mínima inhibitoria de los microorganismos aislados ([Tabla 5.12](#)). Este hecho, justificaría que el crecimiento de microorganismos sensibles a vancomicina estuviera limitado y, en consecuencia, el resultado del hemocultivo fuera negativo.

Otros factores que pueden haber influido en la obtención de resultados negativos en el hemocultivo son que el tiempo de extracción de la muestra de sangre fuera diferente al recomendado y que la actividad de los neutralizantes de antibióticos observada en el tubo de extracción fuera baja. Es importante destacar que el momento óptimo para la extracción de la muestra de sangre destinada para la prueba del hemocultivo cuando el paciente está recibiendo tratamiento antibiótico es cuando este se encuentra en la concentración más baja (valle). Por consiguiente, extracciones de muestras sanguíneas en otros momentos conllevan a que se determinen concentraciones superiores del antibiótico. También cabe mencionar que en el caso de vancomicina, cuando se utiliza un medio de cultivo que contiene carbón activado para neutralizar el antibiótico (por ejemplo el

disponible en el hospital del estudio) sólo se fija el 10% del antibiótico si la concentración plasmática media de antibiótico es de 25 mcg/ml (Flayhart, 2007). No obstante, en este estudio no se dispone de información suficiente para atribuir la diferencia en el tipo de sepsis diagnosticada en ambos grupos a un efecto de período.

Entre las limitaciones de este estudio se puede indicar el hecho de que los datos evaluados se basan en el diagnóstico de sepsis realizado por el neonatólogo que ha interpretado en conjunto los datos clínicos, microbiológicos y estado general del paciente, con el consiguiente riesgo de falsos diagnósticos positivos de sepsis por interpretación errónea de hemocultivos con gérmenes contaminantes. No obstante, en el caso de que este sesgo se hubiese cometido se podría suponer que afectaría a ambos grupos de estudio en la misma magnitud, ya que se trata de un hospital universitario terciario con un equipo de neonatólogos amplio en el que los casos clínicos se discuten en sesión clínica conjunta.

De acuerdo con la información proporcionada por el National Institute for Child Health and Human Development Research Network aunque el 50% de los neonatos de muy bajo peso reciben tratamiento antibiótico durante cinco días o más, sólo en el 1,9% de los pacientes tratados se dispone de un resultado de hemocultivo positivo (Stoll, 2003). La misma fuente de información indica que el 65% de los pacientes neonatos con peso menor de 1kg desarrollan uno o más episodios de sepsis durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, aunque el 39% de estas infecciones se diagnostican con resultado negativo del hemocultivo (Stoll, 2004). Asimismo, es de resaltar que algunos autores sugieren que a pesar de que el concepto de sepsis clínica es ampliamente aceptado en las UCINs, existen numerosas causas potenciales que se desarrollan en el neonato prematuro que pueden justificar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con hemocultivo negativo (Piantino, 2013).

Otro aspecto a tener en cuenta es la correcta obtención de las muestras para el hemocultivo dada la alta tasa de resultados falsos positivos y falsos negativos lo que dificulta el diagnóstico de sepsis verdadera en pacientes neonatos (Rodríguez, 1998). En el caso de los neonatos, la dificultad de obtener sangre por punción venosa es un problema de elevada envergadura en la práctica clínica lo que obliga, en ocasiones, a la extracción de sangre del paciente a través del catéter, con el consiguiente riesgo de contaminación, y a la interpretación del aislamiento a partir del hemocultivo con una sola toma. También es importante considerar el volumen de sangre extraído, ya que en muchas ocasiones son inferiores a los necesarios para optimizar la rentabilidad del hemocultivo (4,5% del volumen total de sangre del neonato) y en consecuencia se obtienen hemocultivos negativos que en realidad constituyen falsos negativos. En consecuencia, el resultado del hemocultivo de un porcentaje probablemente pequeño de pacientes será negativo y se tratará de pacientes que sufren sepsis bacterianas o fúngicas que no han sido detectadas con éxito (Loza, 2003; Piantino, 2013). Torres y col. (2013), al comparar la concordancia en el diagnóstico de la sepsis neonatal determinada por el método del hemocultivo tradicional y una técnica de proteína C reactiva múltiple a tiempo real, observaron que esta última fue capaz de detectar un microorganismo en 5 de los 9 casos diagnosticados de sepsis clínica con hemocultivo negativo. Así mismo, demostraron que existía una mayor concordancia entre los resultados obtenidos con la técnica de la proteína C reactiva y el diagnóstico clínico del pediatra que con los resultados obtenidos con el método del hemocultivo.

En el presente estudio la incidencia de pacientes neonatos prematuros con sepsis tardía confirmada por germen gram positivo referida al total de neonatos ingresados en el Servicio de Neonatología durante los periodos de estudio ha sido estadísticamente inferior en el *grupo intervención* (0,8% vs 1,8%; $p < 0,05$).

La incidencia en el *grupo control* ha sido similar a la incidencia de neonatos con sepsis nosocomial por cualquier germen (2,1%) publicado por el grupo de Hospitales Castrillo (Fernández, 2008) o la incidencia de sepsis por Estafilococos Coagulasa Negativos (2,9%) publicada por Rodríguez y col. (1998). Existen limitaciones para comparar estas series con la muestra de pacientes de este estudio ya que en el primer caso también se incluyen situaciones de sepsis tardía por germen gram negativos u hongos (303 episodios/730 episodios totales). En el segundo caso se incluye algún caso de sepsis temprana por Estafilococos Coagulasa Negativos (11/60 neonatos) y tan solo el 56,7% de los neonatos son prematuros, siendo estos los que específicamente reúnen un riesgo de sepsis mayor. En cuanto a la incidencia referida únicamente a neonatos de peso inferior a 1500 gramos, que suponen el mayor porcentaje de pacientes incluidos en este estudio ([Tabla 5.4](#)), las cifras aportadas en otros estudios son superiores llegando a alcanzar valores del 15,6% (Fernández, 2008). Otro estudio, publicado por Stoll y col. (2002), cifró la incidencia de sepsis tardía en neonatos de peso inferior a 1500 gramos en un 21% y de estas el 70% estaban causadas por gérmenes gram positivos. En este estudio no ha sido posible calcular la incidencia de sepsis referida a los neonatos con peso menor de 1500 gramos durante los periodos de estudio.

La etiología de la sepsis tardía por germen gram positivo en este estudio es superponible a la de otras series destacando los Estafilococos Coagulasa Negativos como los gérmenes causantes de la mayoría de los casos (88,37%), seguido de los *Enterococcus sp* (9,31%) y en tercer lugar *S.aureus* (2,33%). Así, el grupo de Hospitales Castrillo en la serie analizada entre los años 1996-97 consideraba responsable a los Estafilococos Coagulasa Negativos del 74% de las sepsis tardías por gram positivos (de estos el 97% eran *S. epidermidis*), seguido de los *Enterococcus sp* (13%) y *S.aureus* (7%) (Fernández, 2008). Destacar que en el presente trabajo la incidencia de *S. epidermidis* ha supuesto un porcentaje

del total de Estafilococos Coagulasa Negativos (SCN) considerablemente inferior (44,7%). Teniendo en cuenta que los Estafilococos Coagulasa Negativos habitan en la piel y mucosas y, por tanto, se aíslan frecuentemente en las muestras de origen humano, en muchas ocasiones los laboratorios de Microbiología Clínica los consideran contaminantes de origen cutáneo y no los identifican en la categoría de especie. Este hecho en ocasiones dificulta el significado clínico de estos microorganismos en el contexto de la infección nosocomial (Verdaguer, SEIMC). Existen pocos datos disponibles referentes a la prevalencia y significación clínica de otras especies de Estafilococos Coagulasa Negativos que no sean *S.epidermidis* (p.ej: *S.warneri*) en pacientes neonatos. Un análisis epidemiológico de la colonización por Estafilococos Coagulasa Negativos de los neonatos ingresados en una UCIN de un hospital terciario mostró que el 79,5% estaban colonizados por al menos una especie de Estafilococos Coagulasa Negativos siendo las mayoritarias *S.epidermidis* (69%), *S.warneri* (12%), *S.haemolyticus* (9,7%) y *S.hominis* (5,6%). En este análisis se observó que el 3,6% de estos aislados tenían sensibilidad disminuida a vancomicina con una CMI superior a 2mg/L principalmente *S.warneri* (Center, 2003). A pesar de ello, no se puede descartar que una parte de la incidencia de sepsis nosocomial por Estafilococos Coagulasa Negativos destacada en este estudio pueda atribuirse a la contaminación de la sangre por microorganismos procedentes de la piel del neonato. Si esto fuera así, alguno de los hemocultivos positivos serían falsos positivos por lo que los pacientes habrían estado tratados con vancomicina como si se tratase de sepsis verdaderas.

La susceptibilidad frente a vancomicina de los gérmenes gram positivos aislados en sangre no varió durante el periodo de estudio con un porcentaje similar de concentración mínima inhibitoria menor e igual a 2 mg/L en ambos grupos (50% vs 42,9%). A pesar de que los estudios que han motivado la modificación del intervalo terapéutico en adultos incluían infecciones por *Staphylococcus aureus*

meticilin-resistente (SAMR) y no Estafilococos Coagulasa Negativos, que suponen el mayor porcentaje de las sepsis neonatales, algunos autores sugieren que estos hallazgos pueden aplicarse a Estafilococo Coagulasa Negativo ya que existe un porcentaje considerable de cepas con una CMI al menos de 2 mg/L (Lutsar, 2010). Frymoyer y col. (2013) estimaron mediante simulación farmacocinética que en la población pediátrica, incluso cuando la C_{min} se sitúa en valores comprendidos entre 15 y 20 mcg/ml, pocos pacientes alcanzarían un cociente AUC_{24h}/CMI superior a 400 si la CMI era de 2 mg/L. Sinkeler y col (2014) tras analizar los aislados de SCN en 112 neonatos tratados con vancomicina y observar un elevado porcentaje de aislados con una CMI igual o superior a 1,5 mg/L proponen elevar el intervalo terapéutico de las concentraciones plasmáticas de vancomicina entre 15 y 20 mcg/ml. Otros autores han abogado por esta misma propuesta tras evaluar la CMI del microorganismo aislado en la población pediátrica (Cole, 2013).

Destacar el porcentaje de microorganismos aislados en este estudio de los cuáles no se dispone de la CMI determinada en el Laboratorio de Microbiología (22,2% en *grupo control* vs 57,1% *grupo intervención*), posiblemente por considerar que se trataba de muestras contaminadas. En el *grupo intervención* el porcentaje es superior lo que puede estar condicionado por el escaso número de hemocultivos positivos obtenidos en este grupo de estudio.

Existe preocupación por el uso abusivo de vancomicina en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales por su asociación con el incremento en el riesgo de aparición de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, que son más difíciles de tratar y que a su vez ocasionan una mayor morbilidad que los SCN. Así, a pesar de que la administración de vancomicina como profilaxis en perfusión intravenosa continua a dosis bajas en los pacientes neonatos de bajo peso ha demostrado reducir la incidencia de sepsis nosocomial no está

considerada una práctica recomendada (Craft, 2008). En el presente estudio solo se ha aislado una cepa de *Enterococcus faecalis* con una CMI de 4 mg/L que es el límite de sensibilidad para *Enterococcus sp* (Tabla 3.14).

Respecto a la incidencia de sepsis tardía por microorganismos gram negativos o por *Candida sp* no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes neonatos. El grupo de Hospitales Castrillo aisló *E.coli* en el 26,6% de los casos, *Klebsiella sp* en el 23,4%, y *Pseudomonas sp*, *Enterobacter sp* o *Serratia sp* con menor frecuencia (Fernández, 2008). De igual modo, en los grupos de pacientes neonatos de este estudio se ha aislado un mayor porcentaje de *Klebsiella sp* (76,9%) que de *Enterobacter sp* (23,1%) en el total de sepsis atribuidas a bacterias gram negativas analizadas. En cuanto a las candidiasis invasivas se diagnosticaron un total de 4 casos (2 por *C.parapsilosis*, 1 por *C.glabrata* y 1 por *C.albicans*) y ninguna de ellas tuvo extensión meníngea o renal. Este resultado se diferencia del obtenido por el grupo de Hospitales Castrillo en una población de pacientes neonatos de 118 casos donde predominaban los casos de sepsis e infección urinaria (0,38% y 0,16% del total de ingresos respectivamente) y el patógeno responsable aislado con más frecuencia era *C.albicans* seguido de *C.parapsilosis* (López, 2003). No obstante, el bajo número de casos identificados en el presente estudio dificulta la comparación con los resultados obtenidos en otros estudios. Los 4 casos de candidiasis invasiva detectados en este estudio se desarrollaron en pacientes neonatos prematuros con peso inferior a 1500 gramos, siendo este un factor de riesgo de elevada importancia en este tipo de infección.

La permanencia en el hospital es mayor para los recién nacidos más prematuros y de menor peso (Rodríguez, 1998), observándose en el presente estudio una estancia (días) en cada subgrupo de pacientes neonatos proporcional al grado de inmadurez del prematuro. Así, los Prematuros Extremos han tenido una estancia

más prolongada que los Muy Pretérminos y estos mayor a la que han tenido los Prematuros. Al comparar ambos grupos del estudio sólo se confirmó que las diferencias eran estadísticamente significativas en el subgrupo de neonatos Prematuros (44,00 días en el *grupo control* vs 32,33 días en el *grupo intervención*; $p < 0,05$). Este resultado podría deberse en parte al menor tiempo requerido para la curación clínica de la sepsis por los pacientes del *grupo intervención* ([Figura 5.21](#)). Al analizar la estancia por tipo de sepsis ([Figura 5.6](#)) en el total de pacientes neonatos del subgrupo de Prematuros se observa una menor estancia, sin significación estadística, de los neonatos con sepsis clínica, que corresponde con el tipo de sepsis mayoritaria en el *grupo intervención*. Stoll y col. (2002) observaron una hospitalización mayor en los neonatos de muy bajo peso con sepsis tardía confirmada, $78,60 \pm 1,08$ días vs $60,20 \pm 0,54$ días ($p < 0,05$). Algunos autores han observado una menor estancia hospitalaria en los pacientes en los que se ha realizado monitorización farmacocinética del tratamiento antibiótico con aminoglucósidos (Van Lent-Evers, 1999).

6.1.2 Tratamiento

Vancomicina ha sido el antibiótico de elección para tratar las sospechas de sepsis tardía en todos los pacientes neonatos. No se han encontrado diferencias en la proporción de pacientes neonatos a los que se les administró más de un tratamiento con vancomicina (31,4% en el *grupo control* vs 29,6% en el *grupo intervención*; $p > 0,05$) ya que ambos grupos presentan una distribución de los factores de riesgo principales asociados a la sepsis, peso inferior a 1500 gramos y edad gestacional temprana (Rodríguez, 2013), y una estancia hospitalaria similar. Sin embargo, la **duración total del tratamiento con vancomicina** ha sido significativamente inferior en el *grupo intervención* con una mediana de 10 días (primer cuartil: 8; tercer cuartil: 15) frente a 16 días (primer cuartil: 10;

tercer cuartil: 21) en el *grupo control* ($p < 0,05$) a pesar de que el único paciente que recibió 4 ciclos de tratamiento pertenecía al *grupo intervención*. La exposición prolongada a antibióticos en el prematuro puede incrementar el riesgo de enterocolitis necrotizante o de infección fúngica (Sivanandan, 2011). A pesar de que no se han encontrado diferencias significativas en el porcentaje de candidiasis invasiva entre los dos grupos de estudio, posiblemente por el pequeño tamaño de muestra, si se ha observado una duración total del tratamiento con vancomicina mayor en los pacientes que presentaron candidiasis ([Tabla 5.20](#)).

En cuanto a las **dosis de vancomicina** administradas a los pacientes, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de las dosis iniciales entre los grupos (19,77 mg/Kg/día en el *grupo control* vs 20,41 mg/Kg/día en el *grupo intervención*; $p > 0,05$) pero se observa una menor amplitud intercuartil en el *grupo intervención* con dosis iniciales que tienden a ser superiores ([Figura 5.7](#)). Sin embargo, las dosis máximas recibidas en ambos grupos difieren estadísticamente, siendo mayor la dosis diaria recibida por los pacientes del *grupo intervención* (23,26 mg/Kg/día en el *grupo control* vs 30,33 mg/Kg/día en el *grupo intervención*; $p < 0,05$). Las dosis administradas a los pacientes de ambos grupos se incluyen en el ámbito de dosis diarias que ha sido ampliamente utilizado en pacientes neonatos prematuros (20-30 mg/Kg/día) (Hoog, 2000; Plan, 2008).

La **selección de la dosis inicial** de vancomicina en el primer ciclo de tratamiento se ha realizado mayoritariamente de acuerdo con las recomendaciones del nomograma Neofax® en ambos grupos ([Tabla 5.17](#)), a pesar de que se ha evidenciado en la literatura que la utilización de este nomograma conlleva a la obtención de un elevado porcentaje de concentraciones plasmáticas no incluidas en el intervalo terapéutico (Badran, 2011; Caparelli, 2001). Recientemente,

Vandendriessche y col. (2014) han puesto de manifiesto que el 76,2% de las concentraciones plasmáticas valle de vancomicina analizadas en una cohorte de neonatos dosificados utilizando el nomograma Neofax® no alcanzaba el valor objetivo de 10 mcg/ml.

A pesar de que las medidas de difusión llevadas a cabo fueron satisfactorias, el nomograma propuesto en el presente trabajo ha tenido una baja aceptación entre los neonatólogos (29,6%). Este nomograma se diferencia de Neofax® principalmente en que selecciona el intervalo posológico de 12 horas para todos los grupos de prematuros y la dosis se selecciona en función de las covariables que lo integran en 10 o 15 mg/Kg. Una de las causas que puede haber inducido a una baja adherencia del nomograma diseñado en este estudio podría atribuirse a la falta de costumbre de dosificar utilizando dosis de 15 mg/Kg, en vez de 10 mg/Kg como es habitual con el uso del nomograma Neofax®. Sin embargo, a pesar de la baja aceptación parece que ha marcado un cambio en la práctica asistencial, ya que la tendencia actual es iniciar con la pauta administración de vancomicina seleccionando una dosis de 10 mg/Kg cada 12 horas, lo que representa utilizar un intervalo posológico inferior al propuesto por en el nomograma Neofax® (cada 18 horas).

En cuanto a la **individualización posológica realizada tras la determinación** de la concentración plasmática de vancomicina, tras la realización de este estudio existe en el entorno una moderada tendencia a realizar el ajuste posológico realizando una modificación de la dosis (mg/Kg) de vancomicina del paciente neonato (0% en el *grupo control* vs 23,8% en el *grupo intervención*).

Cabe destacar que tras la determinación plasmática de vancomicina en los casos en los que la concentración plasmática es superior a 15 mcg/ml el neonatólogo decidió no modificar la pauta de administración en el 47% de las ocasiones,

tanto en el *grupo control* como en el *grupo intervención*. Esta decisión puede justificarse por varias razones. En primer lugar porque ante una concentración plasmática elevada la sospecha inicial recae en un error en la extracción sanguínea o en la administración del fármaco (epígrafe [3.3.7](#)). Por ello, ante esta situación antes de proponer un cambio en la pauta de administración se confirma el valor obtenido mediante una nueva extracción de sangre. En segundo lugar, y más relevante, se ha observado que el intervalo de concentraciones plasmáticas tras la monitorización en los que el neonatólogo ha decidido mantener la pauta posológica previa toma valores entre 8,6 y 16,5 mcg/ml en el *grupo control* y entre 12,6 y 17,7 mcg/ml en el *grupo intervención* ([Figura 5.10](#)).

Al analizar **otros tratamientos farmacológicos** administrados simultáneamente con vancomicina se ha observado que en el *grupo intervención* ha habido una menor utilización de dopamina (3,7% vs 31,4%; $p < 0,05$) y furosemida (7,4% vs 39,2%; $p < 0,05$). Seay y col. (1994) asociaron la administración de dopamina con una reducción en el aclaramiento plasmático de vancomicina en una población de pacientes de características similares a la incluida en este estudio. Este resultado fue inesperado porque se esperaba que la dopamina, como agente único o en combinación con furosemida, pudiese producir el efecto contrario ya que se utiliza para incrementar la diuresis y por ende el aclaramiento de creatinina y el filtrado glomerular. Finalmente, los autores atribuyeron esta reducción del aclaramiento de vancomicina, más que al fármaco, a la inestabilidad hemodinámica del paciente neonato que podía contribuir a reducir la eliminación del fármaco. Otros autores no han encontrado efecto alguno de la dopamina sobre el aclaramiento plasmático de vancomicina (Anderson 2007; Grimsley, 1999).

El tratamiento concomitante con aminoglucósidos, principalmente amikacina, ha sido el habitual en la práctica clínica (80,4% en el *grupo control* vs 92,6% *grupo*

intervención), ya que forma parte del tratamiento empírico de la sepsis nosocomial o tardía. No se han obtenido diferencias significativas en la duración media del tratamiento con estos antibióticos entre ambos grupos de estudio. Asimismo, tampoco se han observado diferencias significativas en el porcentaje de pacientes neonatos a los que se les ha administrado anfotericina B o anfotericina B más aminoglucósidos de forma simultánea con vancomicina.

Marqués y col. (2010) identificaron como covariables del modelo farmacostatístico de vancomicina el tratamiento concomitante con amoxicilina-clavulánico que producía un incremento del aclaramiento plasmático de vancomicina y el tratamiento simultáneo con espironolactona, que provocaba un descenso en el volumen de distribución del antibiótico. La administración de estos fármacos en este estudio no ha resultado de interés ya que en el hospital de estudio no es una práctica habitual utilizar estos fármacos en pacientes prematuros de las características que se incluyen en este estudio.

6.2 CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE VANCOMICINA

El número de concentraciones plasmáticas valle (C_{\min}) incluidas en ambos grupos de estudio (*control* e *intervención*) supera las 46 determinaciones estimadas para observar diferencias estadísticamente significativas en la proporción total de C_{\min} incluidas en el intervalo terapéutico, con un riesgo alfa del 5% y una potencia del 80%, obtenidas en ambos grupos.

Otros estudios han analizado el porcentaje de neonatos con concentraciones plasmáticas incluidas en el intervalo terapéutico objetivo tras una única intervención como pueda ser: la primera monitorización tras aplicar un nomograma de dosificación (Aguilar, 2008) o tras un ajuste posológico según la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales (Crummy, 2009). En este estudio se ha descartado estimar el tamaño muestral en función del número de neonatos que alcanzan concentraciones plasmáticas incluidas en el intervalo terapéutico, ya que en este estudio el seguimiento del neonato se realiza a lo largo de todo el tratamiento con vancomicina y, por tanto, en un mismo paciente se pueden obtener concentraciones incluidas en el intervalo terapéutico en un momento del tratamiento y excluidas de este en otro.

Por otra parte, el tamaño de muestra de este estudio es similar al utilizado por Aguilar y col. (2008) que partieron de una cohorte de 53 neonatos prematuros y 129 concentraciones plasmáticas de vancomicina (C_{\min} y C_{\max}) para el diseño de un algoritmo de dosificación de vancomicina y 30 neonatos y 108 concentraciones plasmáticas (C_{\min} y C_{\max}) para realizar su posterior validación. En el presente estudio no se han incluido las concentraciones plasmáticas máximas ya que ha sido un estudio realizado en el contexto de la práctica clínica

habitual y, por tanto, la extracción de muestras de sangre que permitieran valorar la (C_{max}) del antibiótico no está justificada.

No se han encontrado diferencias significativas en la mediana del número de determinaciones plasmáticas por paciente y ciclo de tratamiento recibido en los dos grupos estudiados (*control* e *intervención*), aunque se ha observado un mayor control de los niveles plasmáticos valle de vancomicina en el *grupo intervención* (1 determinación en el *grupo control* vs 2 determinaciones en el *grupo intervención*; $p > 0,05$) y una reducción en el número de tratamientos de vancomicina instaurados sin control analítico de los niveles plasmáticos valle (9 vs 1).

El análisis de las **concentraciones plasmáticas valle de vancomicina** de acuerdo con las variables edad gestacional, postconcepcional, peso y creatinina sérica el día de la monitorización farmacocinética de vancomicina ha puesto de manifiesto que en el *grupo intervención* se ha aumentado principalmente el porcentaje de las concentraciones plasmáticas incluidas dentro del intervalo terapéutico (10-15 mcg/ml) correspondiente a los Prematuros Extremos (menores de 28 semanas) y, en concordancia con este resultado, los de menor edad postconcepcional (menor o igual a 29 semanas) y los de extremado bajo peso (menos de 1000 gramos). El hecho de que no se haya incrementado el porcentaje de concentraciones plasmáticas incluidas dentro del intervalo terapéutico en los grupos de prematuros más maduros y, por tanto de mayor peso, puede ser debido, al menos en parte, a que ha habido una baja adherencia al nomograma de dosificación propuesto (29,6%). Por tanto, pacientes que posiblemente con el nomograma propuesto en este trabajo les correspondiese una pauta de administración de 15 mg/Kg cada 12 horas, han sido tratados con una dosis de 10 mg/Kg cada 12 horas de acuerdo con las recomendaciones del nomograma Neofax® para prematuros con edad postconcepcional de 30 a 34

semanas y edad postnatal hasta los 14 días, con la consecuente infradosificación inicial.

6.3 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

6.3.1 Selección del modelo farmacocinético poblacional

Una parte importante en la estimación bayesiana es valorar si los parámetros farmacocinéticos poblacionales, en ausencia de los valores de concentración plasmática del fármaco, se desvían de los parámetros farmacocinéticos individuales de los pacientes a los que se les aplica el modelo farmacocinético. Por ello, en este estudio se ha evaluado la capacidad predictiva, en términos de exactitud y precisión, de tres modelos farmacoestadísticos de vancomicina desarrollados en pacientes neonatos prematuros diferenciando entre predicciones *a priori* (o poblacionales, es decir en ausencia de la información que proporciona la determinación de la concentración plasmática de vancomicina) y predicciones Bayesianas *a posteriori* (o individuales, es decir, cuando se introduce la información proporcionada por la determinación analítica de la concentración plasmática de vancomicina) utilizando la herramienta informática PKS® ampliamente utilizada en clínica para realizar la individualización posológica.

Los resultados obtenidos indican que la predicción *a priori* de la concentración plasmática de vancomicina realizada con el modelo de Seay y col. (1994) está exenta de sesgo sistemático; sin embargo, esta predicción cuando se realiza a partir de los otros dos modelos evaluados, Marqués y col. (2010) y Hoog y col. (2000), está asociada a un error sistemático de infraestimación, que se subsana cuando las predicciones se realizan *a posteriori*. El modelo de Seay y col. (1994) aparentemente no mejora la exactitud en la predicción *a posteriori*; no obstante,

este resultado parece estar falseado ya que la distribución del error relativo no sigue la ley de distribución Normal y, por tanto, cuando se observa el valor de la mediana ([Figura 5.18](#)) esta se aproxima a cero a diferencia de los otros dos modelos que son menos exactos. Este modelo también reduce sensiblemente la variabilidad de la predicción *a posteriori* con una menor amplitud intercuartil en la distribución del error de predicción ([Figura 5.18](#)). Con la incorporación de la información individual del paciente en la predicción *a posteriori*, el modelo de Seay y col. (1994) aumenta un 26% la precisión de la predicción.

En base a estos resultados se ha implementado en la herramienta informática PKS® el modelo farmacoestadístico de Seay y col. (1994) con el que se ha realizado la individualización posológica de vancomicina en los pacientes neonatos prematuros del *grupo intervención*. Este modelo ha sido obtenido con la información de una población de 192 pacientes neonatos críticos de edades gestacional y postnatal similares a las de la población incluida en el presente estudio. El hecho de que los modelos de Marqués y col. (2010) y Hoog y col. (2000) incluyan para su desarrollo pacientes neonatos a término podría justificar la tendencia a la infraestimación de la concentración plasmática de vancomicina en los pacientes neonatos incluidos en este estudio, ya que los pacientes de la población utilizada por estos autores presentan valores de aclaramiento plasmático de vancomicina superiores al de la población estudiada.

Zhao y col. (2012) realizaron una validación externa de seis modelos farmacoestadísticos descritos en la bibliografía (Anderson, 2007; Allegaert, 2007; Kimura, 2004; Marqués, 2010; Grimsley, 1999; Capparelli, 2001) sobre una población de 78 pacientes neonatos, que no habían participado en los estudios indicados, con una edad postconcepcional media de 32,2 semanas (mínimo: 26,3; máximo: 43,7) y un peso medio de 1,41 Kg (mínimo: 0,57; máximo: 4,9) y de los que se habían obtenido 112 determinaciones de

concentración plasmática, mediante las técnicas de validación *normalized visual predictive check* (NVPC) y *normalized predictive distribution error* (NPDE). Los autores obtuvieron diferencias en la capacidad predictiva de los modelos estudiados y atribuyeron las diferencias encontradas a los métodos analíticos utilizados en la cuantificación de las concentraciones séricas de creatinina y plasmáticas de vancomicina. Otros autores consideran que la técnica de cuantificación de la creatinina sérica es una variable relevante que debe tenerse en consideración en la predicción de las concentraciones plasmáticas de vancomicina (Allegaert, 2012).

6.3.2 Diseño del nomograma de dosificación inicial de vancomicina

En la bibliografía publicada existen numerosas estrategias de dosificación de vancomicina en pacientes neonatos ([Anexo-2](#)) basadas principalmente en las variables edad postnatal, edad postconcepcional, peso y creatinina sérica. Por ello en este estudio se ha partido inicialmente del estudio de estas variables, a las que se ha añadido la edad gestacional, como variables candidatas a formar parte del nomograma de dosificación de vancomicina. En el análisis de correlación lineal bivariada entre estas variables y el aclaramiento plasmático de vancomicina se ha detectado un coeficiente de correlación muy próximo a 0,95 entre la edad gestacional y edad postconcepcional ($r=0,928$), justificable ya que la edad postconcepcional se calcula a partir de la edad gestacional, por lo que se ha excluido del análisis posterior para evitar problemas de colinealidad (Domenech, 2005).

El hecho de no haber observado relación alguna en la inspección visual de estas variables con el parámetro farmacocinético Volumen de distribución

posiblemente se deba a que solo se han analizado concentraciones plasmáticas valle que se encuentran en fase de eliminación del fármaco.

En cuanto a la identificación de grupos de neonatos farmacocinéticamente homogéneos, se han estudiado los subgrupos de acuerdo con los puntos de corte de las variables peso, creatinina sérica, edad postconcepcional y edad postnatal, establecidos por otros autores (Neofax®: Young, 2007; Taketomo, 1993; Aguilar, 2008; Capparelli, 2001).

Respecto a la variable peso, al comparar el resultados de las pruebas t-Student del aclaramiento plasmático de vancomicina en los grupos de neonatos con peso menor de 1,2 Kg o igual y mayor de 1,2 Kg (Taketomo, 2001) (t-Student= -5,005; $p < 0,05$) y el resultado en los grupos de neonatos con peso mayor que 1 Kg o menor e igual que 1 Kg (Aguilar, 2008) (t-Student= -4,269; $p < 0,05$) se ha seleccionado como punto de corte para el diseño del nomograma del presente estudio un peso menor de 1,2 Kg o igual y mayor de 1,2 Kg por presentar un valor absoluto del estadístico t superior.

En el caso de la creatinina, el análisis post hoc del ANOVA para detectar diferencias entre los valores medios del aclaramiento plasmático en los grupos de neonatos según los puntos de corte de creatinina sérica (Capparelli, 2001) solo ha permitido poner de relieve diferencias significativas en los pacientes neonatos con valores de creatinina sérica menor de 0,65 mg/dl o igual y mayor de 0,65 mg/dl. Este resultado puede haber estado influenciado por el número de pacientes que constituyen los grupos a comparar ya que no están equilibrados. En el caso concreto de pacientes neonatos con valores de creatinina sérica superior a 1,2 mg/dl el número es muy reducido. La [Figura 5.20](#) pone de manifiesto que los valores medios del aclaramiento plasmático de vancomicina descienden con el aumento de la concentración sérica de creatinina.

En lo referente a las variables de edad, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento plasmático de vancomicina entre los grupos de pacientes neonatos prematuros con edad postconcepcional menor e igual o mayor de 29 semanas (Neofax®) (U-Mann Whitney = -3,435; $p < 0,05$) y entre los grupos con edad postnatal menor e igual o mayor de 14 días (Neofax®) (U-Mann Whitney = -2,941; $p < 0,05$). El hecho de que no se encontrasen diferencias a la edad postnatal de 7 días posiblemente se deba al escaso tamaño de muestra con edad postnatal menor de 7 días.

El análisis de regresión lineal múltiple ha permitido seleccionar las variables: peso menor o igual y mayor de 1,2 Kg (beta = 0,389; $p < 0,05$), edad postnatal menor e igual o mayor de 14 días (beta = 0,219; $p < 0,05$) y creatinina menor o igual y mayor de 0,65 mg/dl (beta = -0,195; $p < 0,05$). A pesar de ello, se optó por incluir en el nomograma las dos variables con mayor significación estadística, peso y edad postnatal. Esta decisión está sustentada por la realizada en los nomogramas propuestos por Aguilar y col. (2008) y por Taketomo y col. (2001). Sin embargo, también existen varios nomogramas de dosificación de vancomicina que incluyen la creatinina sérica como variable de dosificación, ya que se trata de un parámetro subrogado de la función renal que es la principal vía de eliminación de la vancomicina.

Desde nuestro punto de vista, excluir la creatinina sérica como covariable en el diseño de un nomograma de dosificación de vancomicina se justifica teniendo en cuenta que en pacientes neonatos la concentración de creatinina sérica puede estar falseada por la creatinina sérica materna residual, lo que puede ser un factor de confusión por no reflejar la funcionalidad real del órgano excretor del neonato durante la primera semana de vida. No obstante, cuando el valor de creatinina sérica refleja la función renal del neonato se acepta que la dosificación de vancomicina se realice en función de esta (Allegaert, 2007). Otro factor a

tener en cuenta es la técnica analítica utilizada para realizar la cuantificación de la creatinina sérica en el paciente neonato, ya que se han encontrado diferencias al utilizar un método enzimático o la técnica de Jaffe con la que se han dado interferencias tanto con sustancias endógenas (p.ej: bilirrubina) como exógenas (p.ej: penicilinas) y se han observado valores de creatinina sérica superiores. Allegaert y col. (2012) compararon la tendencia en los valores de creatinina sérica en dos cohortes de prematuros de extremado bajo peso antes y durante el cambio de técnica de cuantificación (Jaffe o enzimática) a las edades postnatales de 1 a 9, 14, 21, 28 y 42 días observando una tendencia similar en ambas cohortes con un pico de creatinina sérica a los 3-4 días de vida y posteriormente un descenso progresivo en las siguientes seis semanas. En todas las medidas consecutivas la cuantificación de creatinina sérica mediante la técnica de Jaffe fue significativamente superior con una diferencia entre los valores medios que oscilaba entre 0,15-0,3 mg/dl. Además, puesto que en este estudio el número de pacientes neonatos con creatinina superior a 1,2 mg/dl es reducido y se han excluido los neonatos con insuficiencia renal se ha optado por excluir esta variable del nomograma y aconsejar su utilización en pacientes neonatos prematuros cuya concentración de creatinina sérica sea menor o igual a 1,2mg/dl.

El nomograma propuesto para alcanzar una concentración plasmática valle entre 10 y 15 mcg/ml es similar al propuesto por Aguilar y col. (2008), para alcanzar una C_{min} entre 5 y 10 mcg/ml, con una modificación en el grupo de prematuros de mayor peso y edad postnatal, ya que estos autores proponen una pauta de 13 mg/Kg cada 8 horas y en la propuesta derivada de este estudio el grupo indicado se mantiene con la pauta de 15 mg/Kg cada 12 horas. Estas diferencias se podrían justificar porque la población del estudio realizado se parece más al grupo de mayores prematuros de la población estudiada por Aguilar y col. (edades gestacional y postconcepcional medias de 28,5 y 30 semanas

respectivamente y peso medio de 0,8 Kg) y, por tanto, con menores requerimientos de dosis. Marqués y col. (2010) proponen para alcanzar una C_{\min} objetivo de 7,5 mcg/ml en el global de prematuros (edad postconcepcional desde 25 a 37 semanas) distintas dosis (mg/Kg) en función de la edad postconcepcional basadas en el intervalo posológico cada 12 horas similar a nuestra propuesta.

Recientemente, Kim y col (2014) han propuesto como estrategia de dosificación inicial para alcanzar una C_{\min} objetivo entre 10-12 mcg/ml en una población de neonatos prematuros de características similares a la analizada en el presente estudio, edad gestacional media de $27,4 \pm 2,5$ semanas, edad postconcepcional media $29,8 \pm 2,5$ semanas, edad postnatal media de $17,1 \pm 12,6$ días y peso 1020 ± 420 gramos, una pauta de 9 a 15mg/Kg cada 12 horas. Alternativamente proponen una pauta de 10 mg/Kg cada 8 horas si se desea alcanzar una C_{\min} entre 15 y 20 mcg/ml. De este estudio se excluyeron los pacientes con diuresis inferior a 1 ml/Kg/h o una creatinina sérica determinada por el método de Jaffe superior a 1,14 mg/dl.

Estos datos apoyan una estrategia de dosificación inicial de vancomicina en neonatos prematuros de edad postconcepcional menor e igual a 37 semanas basada en un intervalo de administración de las dosis cada 12 horas como el que se sugiere en el presente estudio.

6.4 VARIABLES DE RESULTADO

6.4.1 Variables relacionadas con la efectividad del tratamiento

Entre las medidas relacionadas con la efectividad del tratamiento antibiótico con vancomicina en los neonatos prematuros con sepsis tardía (confirmada por germen gram positivo o clínica) se ha considerado de interés analizar el tiempo de **curación clínica**.

A pesar de que el estándar de referencia para evaluar la efectividad de un tratamiento antibiótico es la negativización de hemocultivos, en el caso de los neonatos las limitaciones indicadas anteriormente hacen que algunos autores pongan en duda esta única referencia (Rodríguez, 1998). Ello sumado a la ausencia de un hemocultivo posterior al realizado en el seguimiento durante los episodios de sepsis con confirmación microbiológica analizados (33% en *grupo control* y un 71,4% en el *grupo intervención*) ha sido el motivo por el cual en este estudio se ha optado por cuantificar la efectividad del tratamiento utilizando como indicador la duración del mismo en los casos diagnosticados de sepsis. Estrictamente puede considerarse como un parámetro subrogado de efectividad, ya que debido a la elevada variabilidad en la presentación y evolución clínica de la sepsis neonatal ha sido el criterio del neonatólogo el que ha prevalecido para definir la normalización del estado clínico (clínica, hemograma y/o PCR y negativización de hemocultivo en el caso de sepsis confirmada) y consecuentemente la suspensión del tratamiento. Otros autores han asociado también la curación clínica con la suspensión del tratamiento antiinfeccioso en casos de sepsis en el periodo neonatal (López, 2003).

Dada la alta heterogeneidad existente en los valores analíticos en los pacientes pretérminos y dado que en hospital en el que se ha desarrollado el estudio no se realiza de forma rutinaria el conteo de neutrófilos inmaduros ni de cayados (por lo que no se pueden usar otros índices como los “criterios de Manroe” vistos en el epígrafe 3.2.3 [Tabla 3.12](#)), el neonatólogo ha considerado la normalización de los reactantes de fase aguda cuando los valores de proteína C reactiva son menores de 10 mg/L (Fernández, 2008).

Al analizar el resultado de la intervención farmacéutica sobre esta variable, se observa que el tiempo de curación clínica en los neonatos con diagnóstico de sepsis ha sido estadísticamente inferior en los pacientes del *grupo intervención* con una mediana de 8 (IC95%: 6,82-9,18) días frente a 11 (IC95%: 9,19-12,81) días en el *grupo control* ($\chi^2=9,28$; $df=1$; $p<0,05$). Al comparar por tipo de sepsis, confirmada o clínica, no se han obtenido diferencias significativas entre los grupos, posiblemente debido al tamaño de muestra de uno de los grupos (pocos casos de sepsis confirmada en el *grupo intervención* y de sepsis clínica en el *grupo control*) aunque se ha observado una tendencia a un menor tiempo hasta la curación en el *grupo intervención* en ambos tipos de sepsis. En la [Figura 5.24](#) se muestra cómo el tiempo hasta la curación clínica, independientemente del grupo de estudio y del tipo de sepsis, ha sido estadísticamente inferior en aquellos pacientes neonatos cuyas concentraciones plasmáticas de vancomicina han permanecido al menos un 80% del tiempo de tratamiento en valores superiores a 10 mcg/ml, con una mediana de 9 (IC95%: 7,99-10) días y 13 (IC95%: 9,90-16,10) días ($\chi^2=5,65$; $df=1$; $p<0,05$).

Estos resultados son similares a los obtenidos por Shah y col. (2013) que analizaron la duración del tratamiento antibiótico en 216 pacientes neonatos prematuros extremos y 421 episodios de sepsis tardía observando una mediana de 8 días (primer cuartil: 5; tercer cuartil: 14) de tratamiento antibiótico en las

sepsis clínicas y de 10 días (primer cuartil: 7; tercer cuartil: 18) en las sepsis confirmadas (85% por Estafilococos Coagulasa Negativos). Lawrence y col. (2005) observaron en 45 episodios de sepsis tardía por Estafilococos Coagulasa Negativos una duración media de la sepsis, definida como el tiempo que transcurre desde el primer hemocultivo positivo hasta la negativización del mismo o hasta la recuperación clínica, de 3,6 días (mínimo: 1; máximo: 10) en el grupo tratado con vancomicina. Karlowicz y col. (2000), en 277 episodios de sepsis por Estafilococos Coagulasa Negativos, observaron una duración media entre el primer y último hemocultivos positivos de 2 días (mínimo: 1; máximo: 13). Se ha descrito también alguna serie de neonatos con hemocultivos positivos a Estafilococos Coagulasa Negativos que han mostrado mejoría clínica sin tratamiento antibiótico o con un tratamiento inadecuado (Matrai-Kovalskis, 1998).

6.4.2 Variables relacionadas con la seguridad del tratamiento

En la población de pacientes neonatos estudiada no se ha observado ningún caso de **nefrotoxicidad** durante el tratamiento con vancomicina de acuerdo con la definición de elevación de los valores de creatinina sérica por encima de 1,5 mg/dl o una diuresis menor a 1ml/Kg/h. Tan solo se ha observado 1 caso de nefrotoxicidad de acuerdo con los criterios RIFLE del daño renal agudo en un prematuro del *grupo control* que duplicó su valor basal de creatinina sérica determinada al inicio del tratamiento mientras el paciente estaba en tratamiento concomitante con ibuprofeno. El efecto a corto plazo que tienen tanto ibuprofeno como indometacina sobre la función renal, con elevación de la

creatinina sérica y disminución de la diuresis, ha sido descrito por varios autores (Kushnir, 2011; Chan, 2014).

Otro criterio que ha sido utilizado por otros autores como referencia para definir la nefrotoxicidad por vancomicina en la población pediátrica y neonatos (McKamy, 2011; Linder, 1993) es un incremento de creatinina sérica igual o superior a 0,5 mg/dl durante el tratamiento con vancomicina. En el presente estudio tan solo hubo tres prematuros del *grupo control* que cumplieron este criterio. De los factores de riesgo analizados, destacar que en ninguno de estos tres casos se mantuvieron concentraciones plasmáticas de vancomicina por encima de 15 mcg/ml de forma mantenida (Tabla 5.41), valor de C_{\min} en el que McKamy y col. (2011) observaron una mayor incidencia de nefrotoxicidad. Estos datos sugieren que a pesar de que se alcancen C_{\min} elevadas de vancomicina (10-20 mcg/ml) en la población estudiada no se ha podido corroborar una relación directa con el desenlace de nefrotoxicidad por el fármaco. Este resultado refuerza el trabajo de Bhatt-Mehta y col. (1999), en el que se indica que la nefrotoxicidad no se correlaciona con las concentraciones plasmáticas de antibiótico.

Respecto a la **ototoxicidad**, no se han detectado diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con resultado patológico en la prueba de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) entre ambos grupos (5,9% en el *grupo control* vs 7,4% en el *grupo intervención*). Dado que vancomicina es potencialmente vestibulo y cocleotóxica, el resultado patológico del PEATC, que podría estar relacionado con una posible ototoxicidad por el fármaco, es el que se ha clasificado como ‘coclear’ en el estudio o lo que es lo mismo cuando la lesión afecta al oído interno. Este tipo de resultado patológico solo se ha observado en un paciente del *grupo control* que además presentaba otros factores de riesgo auditivo como tener un peso al nacimiento inferior a 1,5 Kg y

haber recibido tratamiento con aminoglucósidos (Pozo, 2008). La mayoría de prematuros ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales tienen asociados varios factores de riesgo de ototoxicidad por lo que ante un resultado patológico es difícil determinar la etiología de la hipoacusia. Hoog y col. (2003) no encontraron asociación entre la exposición a vancomicina (C_{\min} mayor de 15 mcg/ml o C_{\max} mayor de 40 mcg/ml), tobramicina (C_{\min} mayor de 2 mcg/ml o C_{\max} mayor de 12 mcg/ml) o furosemida en neonatos críticos y la hipoacusia detectada mediante PEATC. Setiabudy y col. (2013) analizaron la relación entre las concentraciones plasmáticas valle de gentamicina (mayor de 2 mcg/ml) y amikacina (mayor de 10 mcg/ml) con la toxicidad coclear en pacientes neonatos con sepsis a partir del resultado de la prueba de otoemisiones acústicas medidas al menos en dos ocasiones y no encontraron relación estadística alguna.

El elevado porcentaje de PEATC no realizados en ambos grupos de estudio (49% en el *grupo control* y 63% en el *grupo intervención*) se puede justificar en parte a que aquellos neonatos prematuros que no reúnen factores de riesgo auditivo asociados (epígrafe [3.1.4](#)) no se someten a la prueba de PEATC en una segunda fase si previamente han superado las OEAT ([Anexo-3](#)). Otra causa es la pérdida del seguimiento de algunos niños ya que los padres no acuden a las citas programadas. En el caso del *grupo intervención*, el porcentaje ha sido un poco mayor porque además de estos factores se suma el retraso en la realización de la prueba de PEATC por el Servicio de Otorrinolaringología. En cuanto a la prueba de otoemisiones acústicas al alta, el porcentaje de pacientes que no ha superado esta prueba ha sido similar en ambos grupos (19,6% en el *grupo control* vs 14,8% en el *grupo intervención*).

6.4.3 Variables relacionadas con las concentraciones plasmáticas valle de vancomicina

Los resultados obtenidos al analizar el **porcentaje de concentraciones plasmáticas valle incluidas en el intervalo terapéutico (10-15 mcg/ml)**, respecto a un total de 92 concentraciones plasmáticas en el grupo *control* y 65 en el grupo *intervención*, no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos aunque si se ha observado un ligero aumento en el grupo *intervención* (17,4% vs 26,2%; RR=1,50; IC95%: 0,82-2,75; $p>0,05$). Este resultado puede deberse en parte al desarrollo del presente estudio en el contexto de la práctica clínica y, por tanto, con la limitación de la extracción de muestras sanguíneas requeridas para el cuidado del paciente. Así, el clínico para evitar extracciones de sangre repetidas por el riesgo de anemia neonatal en muchas ocasiones solicita la monitorización farmacocinética y ante un valor de concentración plasmática no incluido en el intervalo terapéutico ajusta la dosis según la recomendación emitida por la Unidad de Farmacocinética Clínica. Posteriormente, si la evolución del paciente neonato es favorable no solicita una nueva determinación que, en caso de haber dispuesto de ella, podría haber confirmado la efectividad farmacocinética de la intervención. Otro factor a tener en cuenta es que ha habido un horario de inactividad de la Unidad de Farmacocinética en el que el neonatólogo ha ajustado la pauta posológica atendiendo únicamente a su criterio clínico.

La **validación del nomograma de dosificación** propuesto en este estudio no ha podido ser realizada clínicamente dado que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de concentraciones plasmáticas valle obtenidas en los pacientes neonatos del grupo *intervención* que están incluidas en el intervalo terapéutico (10 -15 mcg/ml) en función del

nomograma de dosificación utilizado (Neofax® o ‘estudio’) para realizar la dosificación de vancomicina previa monitorización farmacocinética (RR=1,65; IC95%: 0,69-3,98; $p>0,05$). Este resultado puede haber estado condicionado, al menos en parte, a la baja utilización del nomograma propuesto en este trabajo (29,6% de los neonatos prematuros en el *grupo intervención*) lo que ha propiciado disponer de un escaso número de C_{\min} analizadas tras su utilización ([Tabla 5.46](#)). Sin embargo, se ha observado un aumento de concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico 10-15 mcg/ml, que no ha alcanzado la significación estadística, al compararlo con el nomograma Neofax® (25,9% Neofax® vs 42,9% nomograma ‘estudio’).

Debido a las limitaciones indicadas, para objetivar el impacto de la intervención farmacéutica en alcanzar la C_{\min} objetivo y dado que la efectividad del tratamiento con vancomicina se correlaciona con el tiempo de permanencia de las concentraciones plasmáticas por encima de la concentración mínima inhibitoria del microorganismo, se decidió analizar el **porcentaje del tiempo de tratamiento en el que las concentraciones plasmáticas de vancomicina se mantienen por encima de los valores de 10 y 15 mcg/ml** por tratarse de los dos límites inferiores de los intervalos terapéuticos más aceptados en la actualidad (10-15 mcg/ml y 15-20 mcg/ml) (Rybak, 2009). Este análisis ha revelado un aumento estadísticamente significativo en el valor medio del porcentaje de tiempo en el que la concentración plasmática de antibiótico se sitúa por encima de 15 mcg/ml en el *grupo intervención* (78,13% frente a 68,72%; $p<0,05$). Por otra parte, el porcentaje de pacientes neonatos prematuros cuya concentración plasmática de antibiótico permanece al menos el 80% del tiempo estimado por encima de una concentración plasmática umbral de 10 mcg/ml durante el tratamiento ha sido superior en el *grupo intervención* (94,4% vs 76,6%; $p<0,05$) por lo que se puede afirmar que como fruto de la intervención realizada existe en los pacientes del *grupo intervención* una mayor exposición a vancomicina.

En resumen, la intervención realizada en el presente estudio ha conseguido mantener los niveles plasmáticos de vancomicina por encima de 10 mcg/ml durante una mayor parte del tiempo del tratamiento. Este resultado se ha traducido en un menor tiempo de curación clínica en los pacientes neonatos prematuros con sepsis (confirmada por germen gram positivo o clínica) del *grupo intervención*, especialmente de los neonatos con extremado bajo peso, que, por otra parte, constituyen el grupo de mayor riesgo de sepsis. Esta mayor efectividad del tratamiento antibiótico podría estar relacionada con una menor estancia hospitalaria de los prematuros más maduros, con edad gestacional igual o superior a 32 semanas, que tienen menos complicaciones asociadas a la prematuridad. Por otra parte, esta mayor exposición al antibiótico en el *grupo intervención* no se ha asociado con una mayor toxicidad al tratamiento, nefrotoxicidad u ototoxicidad, incluso a pesar de haber mantenido las concentraciones plasmáticas de vancomicina por encima de 15 mcg/ml durante un periodo de tiempo mayor que los pacientes del *grupo control*.

En cuanto al análisis farmacocinético realizado en este trabajo, indicar que ha permitido la selección del modelo farmacocinético poblacional que conlleva un menor error de predicción en la población de neonatos prematuros estudiada. Sin embargo, el nomograma de dosificación propuesto en este estudio no se puede considerar clínicamente validado ya que durante el periodo de estudio su aplicación ha sido muy baja. Este resultado indica que en la continuidad del estudio se debe potenciar la difusión del mismo en el entorno para que los clínicos aumenten su confianza en él y de esta forma tener la oportunidad de disponer de un tamaño de muestra del *grupo intervención* mayor, lo que sin duda permitirá obtener resultados más concluyentes.

7. CONCLUSIONES

1. El análisis estadístico de las variables biométricas y de función renal de los pacientes incluidos en el estudio (*grupo control* y *grupo intervención*) indica que la población estudiada constituye un grupo homogéneo.
2. El porcentaje de pacientes con sepsis tardía confirmada por germen gram positivo (70,6% en el *grupo control* vs 25,9% en el *grupo intervención*) y el porcentaje de pacientes con sepsis tardía clínica (9,8% en el *grupo control* vs 55,5 % en el *grupo intervención*) han mostrado diferencias en ambos grupos. No obstante, la información disponible no permite atribuir este resultado a un efecto periodo.
3. La pauta posológica de vancomicina utilizada en ambos grupos de estudio ha mostrado diferencias tanto en la dosis máxima diaria administrada (30,33 mg/Kg/día en el *grupo intervención* vs 23,26 mg/Kg/día en el *grupo control*) como en la frecuencia de administración al inicio del tratamiento (66,7% cada 12 horas en el *grupo intervención* vs 51% cada 18 horas en el *grupo control*).
4. El modelo farmacocinético de vancomicina propuesto por Seay y col. (1994) ha demostrado mayor capacidad predictiva de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en la población de estudio. Por ello, con ayuda de la herramienta informática PKS®, fue el modelo seleccionado para llevar a cabo la individualización posológica del antibiótico en los pacientes del *grupo intervención*.

5. La individualización posológica de vancomicina en neonatos prematuros mediante monitorización farmacocinética a partir de la información procedente de la determinación de la concentración plasmática mínima de antibiótico ha demostrado su contribución positiva en la calidad farmaterapéutica y seguridad del paciente neonato en tratamiento con este antibiótico, ya que tras su aplicación es mayor el porcentaje de pacientes neonatos cuya concentración plasmática de vancomicina permanece por encima de 10 mcg/ml durante más del 80% del tiempo de tratamiento (94,4% frente a 76,6% de pacientes en los *grupos intervención y control*, respectivamente), la curación clínica de la sepsis se observa de forma más temprana (8 y 11 días en los *grupos intervención y control* respectivamente) y la incidencia de episodios de nefrotoxicidad y ototoxicidad no se modifica.

6. Las variables de resultado analizadas, tanto las relacionadas con la efectividad como las relacionadas con la seguridad del tratamiento con vancomicina, indican que la pauta de administración de este fármaco a los pacientes neonatos prematuros con sepsis, confirmada o presunta, debe garantizar que se alcance una concentración plasmática mínima de vancomicina igual o superior a 10 mcg/ml.

7. El análisis de las variables predictoras estudiadas (edad gestacional, edad postconcepcional, edad postnatal, peso y creatinina sérica) ha determinado que la edad postnatal y el peso son covariables del aclaramiento plasmático de vancomicina. Por ello, fueron las seleccionadas para construir el nomograma de dosificación inicial de este antibiótico en pacientes neonatos, limitando su aplicación a los pacientes cuya concentración de creatinina sérica es menor o igual a 1,2 mg/dl.

8. La intervención farmacéutica realizada en el desarrollo de este estudio ha marcado un cambio en la estrategia de decisión clínica encaminada a seleccionar la dosis inicial de vancomicina para el tratamiento de prematuros de edad postconcepcional menor o igual a 29 semanas. Sin embargo, aunque esta decisión se apoya en el nomograma propuesto sería recomendable continuar el estudio para completar su validación como paso previo a su implantación en la práctica clínica asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

Abbottbase Pharmacokinetic Systems. (1991) Abbott Laboratories. Diagnostic Division Abbott Park, Illinois.

Aguilar L, Canut A, Cobo J, Giménez MJ, Rodríguez A. Análisis farmacocinético farmacodinámico en Microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2003. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia46.pdf> (consultado en Febrero, 2014)

Aguilar MJ, Ferriols R, Tosca R y Alós M. Diseño y validación de un esquema de dosificación de vancomicina en neonatos prematuros. *An Pediatr.* 2008; 68: 117-23.

Allegaert 2009. The impact of ibuprofen or indomethacin on renal drug clearance in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(3):88-91.

Allegaert K, Anderson B, Van der Anker J, Vanhaesebrouk S, Zegher F. Renal drug clearance in preterm neonates: relation to prenatal growth. *The Drug Monit.* 2007;29:284-291.

Allegaert K, Van der Anker J. Predictability of vancomycin pharmacokinetics in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:847-848.

Allegaert K, Van der Anker J. Creatinine-based vancomycin dosing regimens in neonates: there is more to consider than the variation in drug assay. *Pharmacotherapy.* 2012; 32(9): e174-e175.

Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(1):30-8.

Anderson B, Allegaert K, Van den Anker J, Cossey V, Holford N. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63(1):75-84.

Anton M, Fernández A. Daño renal agudo. *Protocolos de Neonatología*, 2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_2.pdf (consultado en Enero, 2014)

Ardanuy C, Cercenado E, Morosini MI, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2011. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia39.pdf> (consultado en Febrero, 2014)

Asbury WH, Darsey EH, Rose WB, Murphy JE, Bufington DE, Capers CC. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. *Ann Pharmacother*. 1993;27:490-6.

Badran EF, Shamayleh A, Irshaid YM. Pharmacokinetics of vancomycin in neonates admitted to the neonatology unit at the Jordan University Hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(4):252-7.

Bartelink IH, Rademaker C, Schobben A, Van der Anker J. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1077-1097.

Begg EJ, Barclay M, Kirkpatrick C. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52:35S-43S.

Bhatt-Mehta V, Schumacher RE, Faix RG, Leady M, Brenner T. Lack of vancomycin-associated nephrotoxicity in newborn infants: a case-control study. *Pediatrics*. 1999;103(4):e48.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A, Narwal R et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162–72.

British National Formulary for children 2011-2012. London, UK: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2011.

Brown DR, Watchko JF, Sabo D. Neonatal sensorineural hearing loss associated with furosemide: a case-control study. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33:816–23.

Buck ML. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy*. 1998;18(5):1082-6.

Campino A, Santesteban E, García M, Rueda M, Valls-i-Soler A. Errores en la preparación de fármacos intravenosos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Una potencial fuente de eventos adversos. *An Pediatr*. 2013;79(1):21-25.

Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis*. 1994;18(4):533-43.

Capitano B, Frye RF, Matzke GR. Vancomycin. En: Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics 4th ed. Bethesda, MD: ASHP; 2008.

Capparelli E, Lane J, Romanowski E, McFeely E, Murray W, Sousa P et al. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. J Clin Pharmacol. 2001;41:927-934.

Chan NM, Law CW, Kwan KF. Ibuprofen versus indomethacin treatment of patent ductus arteriosus: comparative effectiveness and complications. Hong Kong Med J. 2014;20(3):205-12.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.

Cole TS, Riordan A. Vancomycin dosing in children: what is the question?. Arch Dis Child. 2013;98(12):994-7.

Conserjería de Sanidad y Asuntos Sociales Gobierno de Castilla La Mancha. Programa de detección precoz de hipacusia neonatal. 2013. Disponible en: http://www.castillalamancha.es/sites/default/files/documentos/pdf/20131212/pro_tocolo_hipoacusia_profesionales.pdf

Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomicina para la profilaxis contra la sepsis en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD001971>

Crumby T, Rinehart E, Cannon M, Kuhl D, Talati AJ. Pharmacokinetic comparison of nomogram-based and individualized vancomycin regimens in neonates. *Am J Health-Syst Pharm*; 66(15):149-153.

Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T y Grupo Español para el Estudio de Estafilococos. *Staphylococcus spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(5):269-77.

El Desoky ES1, Sheikh AA, Al Hammadi AY. Aminoglycoside and vancomycin serum concentration monitoring and mortality due to neonatal sepsis in Saudi Arabia. *J Clin Pharm Ther*. 2003 Dec;28(6):479-83.

Domenech J, Blas J. *Regresión lineal múltiple con predictores categóricos y cuantitativos*. Barcelona: Signo; 2005.

Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk Factors and Prevention of Late Onset Sepsis in Premature Infants. *Early Hum Dev* 2010;86:7-12.

Duffull SB, Begg EJ. Vancomycin toxicity. What is the evidence for dose dependency?. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1994;13(2):103-14.

Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243-55.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0. Disponible en:

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf (consultado en Noviembre, 2012)

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST. MIC Distributions. Disponible en: http://www.eucast.org/mic_distributions/ (consultado 25/9/2014).

Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23(1):138-41.

Fernández B, López J, Coto GD, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del recién nacido. *Protocolos de Neonatología*, 2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf (consultado en Junio, 2012)

Ferrara E. Indices en neonatología. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sarda.* 1998;17(1):3-7.

Flayhart D, Borek AP, Wakefield T, Dick J, Carroll KC. Comparison of BACTEC PLUS blood culture media to BacT/Alert FA blood culture media for detection of bacterial pathogens in samples containing therapeutic levels of antibiotics. *J Clin Microbiol.* 2007;45(3):816-21.

Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol.* 2000;5:3–22.

Freedman RM, Ingram DI, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. *American Journal of diseases of children* 1981;135:140-4.

Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997–2001. *Clin Infect Dis*. 2003;36:429–39.

Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant *Staphylococcal* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1077-9.

Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo J. Current Recommended Dosing of Vancomycin for Children with Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections is Inadequate. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May ; 28(5): 398–402.

Gabriel MH, Kildoo GC 3rd, Gennrich JL, Modanlou HD, Collins SR. Prospective evaluation of a vancomycin dosage guideline for neonates. *Clin Pharm*. 1991;10(2):129-32.

Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, Battaglioli M, Merazzi D, Tandoi F et al (NNL study group). Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F419–F422.

Gal P, Gilman JT. Drug disposition in neonates with patent ductus arteriosus. *Ann Pharmacother*. 1993;27(11):1383-8.

García del Río M, Lastra G, Medina A, Sánchez-Tamayo T. Protocolo diagnóstico de infección. Protocolos de Neonatología, 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/23.pdf> (consultado en Julio, 2012)

Ginovart G, Mangues MA, Demestre X, Farré R, Lopes AP, Altirriba O. Comportamiento farmacocinético de la vancomicina en neonatos de edad postconcepcional ≤ 32 semanas. Propuesta de una pauta de dosificación. Medicina fetal y neonatología. 1996;45:167-71.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. Internacional pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatric Critical Care Medicine 2005; 6(1): 2-8.

Gordon A, Jeffery HE. Regímenes con antibióticos para la sospecha de sepsis de aparición tardía en recién nacidos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004501>

Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonatos. Arch Dis Fetal Neonatal. 1999;81:F221-F227.

Gross JR, Kaplan SL, Kramer WG, Mason EO Jr. Vancomycin pharmacokinetics in premature infants. Pediatr Pharmacol (New York). 1985;5(1):17-22.

Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM y col. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):105-15.

Hoog MD, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(7):417-40.

Hoog MD, Shomaker RC, Mouton JW, Van der Arken JN. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:360-367.

Hoog MD, Van den Anker JN. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(5):343-4.

Hoog MD, van Zanten BA, Hop WC, Overbosch E, Weisglas-Kuperus N, van den Anker JN. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr*. 2003;142(1):41-6.

Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, Du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2004;38:521-8.

Instituto Nacional de Estadística (2012). Demografía y población. *Cifras INE* [www.ine.es].

Iriondo M, Burón E, Thió M, Aguayo J, Salguero E, Fernández JR y Grupo Español de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Reanimación neonatal. Protocolos de Neonatología, 2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13_1.pdf (consultado en Enero, 2014)

Iriondo M, Szyld E, Ventó M, Burón E, Salguero E, Aguayo J y Grupo Español de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Adaptación de las recomendaciones internacionales sobre reanimación neonatal 2010: comentarios. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(3):203.e1-203.e14.

Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(1):28-34.

Jaffe M. Über den Niederschlag welchen Pikrinesäure in normalen Harn Erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. *Z.Physiol.Chem*. 1880;10:391-400.

James A, Koren G, Milliken J, Soldin S, Prober Ch. Vancomycin Pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1987; 31(1):52-54.

Jarrett RV1, Marinkovich GA, Gayle EL, Bass JW. Individualized pharmacokinetic profiles to compute vancomycin dosage and dosing interval in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(2):156-7.

Kandamari S, Heath PT, Sharland M, Lewis S, Nichols A, Turner MA. Variation in gentamicin and vancomycin dosage and monitoring in UK neonatal units. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2647–2650.

Karlowicz M, Buescher E, Surka A. Fulminant Late-Onset Sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit, 1988–1997, and the Impact of Avoiding Empiric Vancomycin Therapy. *Pediatrics*. 2000; 106 (6):1387-1390.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-67.

Kildoo CW, Lin LM, Gabriel MH, Folli HL, Modanlou HD. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationship to posconceptional age and serum creatinine. *Dev Pharmacol Ther*. 1989;14:77-83.

Kim J, Walker SA, Iaboni DC, Walker SE, Elligsen M, Dunn MS et al. Determination of vancomycin pharmacokinetics in neonates to develop practical initial dosing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 May; 58(5):2830-40.

Kimura T, Sunakawa K, Matsuura N, Kubo H, Shimada S, Yago K. Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(4):1159-67.

Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *National Academy of CLinical Biochemistry*. *Clin Chem*. 1997;43(1):222-7.

Kushnir A, Pinheiro JM. Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;11:8.

Lawrence S, Roth V, Slinger R, Toye B, Gaboury I, Lemyre B. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*.2005;5(49):1-8.

Leonard MB, Koren G, Stevenson DK, Prober CG. Vancomycin pharmacokinetics in very low birth weight neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:282-6.

Linder N, Edwards R, McClead R, Mortensen ME, Walson P, Koren G. Safety of vancomycin with or without gentamicin in neonates. *Neonatal Netw*. 1993;12(8):27-30.

Lisby-Sutch SM, Nahata MC. Dosage guidelines for the use of vancomycin based on its pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35(6):637-42.

Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.

Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1330-6.

López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinatal Med*. 2002;30:149-57.

López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol.* 2003;20(3):153-63.

Loza E, Planes A, Rodríguez M. Hemocultivos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2003. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia3a.pdf> (consultado en Febrero, 2014)

Lutsar I, Metsvaht T. Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(3):201-7.

Machado JK, Feferbaum R, Kobayashi CE, Sanches C, Santos SR. Vancomycin pharmacokinetics in preterm infants. *Clinics.* 2007;62(4):405-10.

Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979;95:89-98.

Marqués-Miñana R, Saadeddin A, Peris E. Population pharmacokinetic análisis of vancomycin in neonatos. A new proposal of initial dosage guideline. *BJCP.* 2010;70: 713-720.

Matrai-Kovalskis Y, Greenberg D, Shinwell ES, Fraser D, Dagan R. Positive blood cultures for coagulase-negative staphylococci in neonates: does highly selective vancomycin usage affect outcome?. *Infection.* 1998;26(2):85-92.

Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* 1986 Jul-Aug;11(4):257-82.

McDougal A, Ling EW, Levine M. Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. *Ther Drug Monit.* 1995;17(4):319-26.

McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr.* 2011;158(3):422-6.

Medlicott NJ, Reith DM, McCaffrey F, Krittaphol W, Broadbent RS. Delayed delivery of intravenous gentamicin in neonates: impact of infusion variables. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(3):370-8.

Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de terapéutica antimicrobiana.* 23ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2013.

Mehrotra N, Tang L, Phelps SJ, Meibohm B. Evaluation of vancomycin dosing regimens in preterm and term neonates using Monte Carlo simulations. *Pharmacotherapy.* 2012;32(5):408-419.

Miller ME. Host defenses in the human neonate. *Pediatric Clinics of North America* 1977;24:413-23.

Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):925-42.

Moise-Broder PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2582-6.

Mtitimila EI, Cooke RWI. Regímenes de antibiótico para la presunta septicemia neonatal temprana (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004495>

Naqvi SH, Keenan WJ, Reichley RM, Fortune KP. Vancomycin pharmacokinetics in small, seriously ill infants. *Am J Dis Child*. 1986;140(2):107-10.

Nelson JD, Bradley JS. Nelson Pocketbook of pediatric antimicrobial therapy. 14th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2000-2001.

Olavarría F, Dözl H, Krause S, Herrmann F, Broussain M, Ide A et al. Influencia de la edad gestacional y maduración renal postnatal en la cinética de gentamicina. *Rev Chil Pediatr*. 1990;61(2):86-90.

Oudin C, Vialet R, Boulamery A, Martin C, Simon N. Vancomycin prescription in neonates and young infants: toward a simplified dosage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(5):F365-70.

Owens RC Jr, Shorr AF. Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(12 Suppl 4):S23-30.

Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. *Clinics* 2012; 67(7):831-837.

Paisán L, Sota I, Muga O, Imaz M. El recién nacido de bajo peso. Protocolos de Neonatología, 2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/9_1.pdf (consultado en Junio, 2012)

Pallás CR. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud para Niños Prematuros con una edad gestacional menor de 32 semanas o un peso inferior a 1.500 gramos. Del alta hospitalaria a los 7 años. Web de AEPAP (Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria). Grupo de trabajo Previnfad. Disponible en: http://www.aepap.org/previnfad/rec_menor32-1500.htm (consultado en Octubre, 2012)

Papageorgiou A, Bardin C. El neonato con extremadamente bajo peso al nacer. En: Avery G, Fletcher MA. Neonatología: fisiopatología y manejo del recién nacido. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2001. p. 447-74. Disponible en: http://books.google.es/books?id=xG0intdkKOQC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false (consultado en Octubre, 2012)

Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, for the UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003; 361: 1789–91.

Patel AD, Anand D, Lucas C, Thomson AH. Continuous infusion of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child*. 2013 Jun;98(6):478-9.

Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF, Debillon T, Roze JC. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(2):163-7.

Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control.* 2007;35(3):177-82.

Piantino JH, Schreiber MD, Alexander K, Hageman J. Culture negative sepsis and systemic inflammatory response syndrome in neonates. *NeoReviews.* 2013; 14(6):e294-e305.

Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA study 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:617–28.

Plan O, Cambonie G, Barbotte E, Meyer P, Devine C, Milesi C et al. Continuous-infusion vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6):F418-21.

Pozo M, Almenar A, Tapia MC, Moro M. Detección de la hipoacusia en el neonato. *Protocolos de Neonatología*, 2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/3_2.pdf (consultado en Diciembre, 2012)

Reed MD, Kliegman RM, Weiner JS, Huang M, Yamashita TS, Blumer JL. The clinical pharmacology of vancomycin in seriously ill preterm infants. *Pediatr Res.* 1987 Sep; 22(3):360-3.

Reiter PD, Doron MW. Vancomycin cerebrospinal fluid concentrations after intravenous administration in premature infants. *J Perinatol.* 1996;16(5):331-5.

Rellán Rodríguez S, García de Ribera C y Aragón García MP. El recién nacido prematuro. *Protocolos de Neonatología*, 2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf (consultado en Julio, 2012)

Rite Gracia S, Fernández Lorenzo J.R, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, Moreno Hernando J y col. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(1):51.e1-51.e11

Robinson JD, Taylor WJ. Therapeutic drug monitoring in neonates: problems and issues. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy.* 1988;22:317-23.

Rodríguez J, Fraga JM, García C, Fernández JR, Martínez I. Sepsis neonatal: Indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización. *An Esp Pediatr.* 1998; 48:401-408.

Rodríguez L, Salvia MD, León M, Rodríguez JM, Figueras J. Combination of vancomycin and rifampicin for the treatment of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteremia in preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2013 May;172(5):693-7.

Rodvlod KA, Gentry CA, Plank GS, Graus DM, Níkel E, Gross JR. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit.* 1995;17:239-46.

Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR; Pediatric Prevention Network. Evaluation and treatment of neonates with suspected late onset sepsis: A survey of neonatologist' practices. *Pediatrics* 2002;110:e42.

Ruíz MD, Gómez E, Párraga MJ, Tejero MA, Guzmán JM. Ductus arterioso persistente. *Protocolos de Neonatología*, 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36.pdf> (consultado en Mayo, 2014)

Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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 Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-98.

Salcedo S, Ruíz C. Repercusiones neonatales de la prematuridad. En: Cabero L. *Parto prematuro*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2006. p. 19-32. Disponible en: http://books.google.es/books?id=mEY_O9AjTcwC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false (consultado en Octubre, 2012)

Schaad UB, Nelson JD, McCracken GH Jr. Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children. *Rev Infect Dis.* 1981;3:S282-8.

Schaible DH, Rocci ML Jr, Alpert GA, Campos JM, Paul MH, Polin RA et al. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationships to indices of maturation. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5(3):304-8.

Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56:169-75.

Setiabudy R, Suwento R, Rundjan L, Yasin FH, Louisa M, Dwijayanti A et al. Lack of a relationship between the serum concentration of aminoglycosides and ototoxicity in neonates. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(5):401-6.

Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates – the Western Australian experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(17):1710-1714.

Sheiner LB, Stuart LB. Some suggestions for measuring predictive performance. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* 1981;9(4):503-512.

Sherwin CM, Medlicott NJ, Reith DM, Broadbent RS. Intravenous drug delivery in neonates: lessons learnt. *Arch Dis Child.* 2014;99(6):590-594.

Siegel JD, McCracken GH Jr. Sepsis neonatorum. *New England Journal of Medicine* 1981;304:642-7.

Silva R, Reis E, Bispo MA, Almeida AM, Costa IM, Falcão F et al. The kinetic profile of vancomycin in neonates. *J Pharm Pharmacol.* 1998;50(11):1255-60.

Sinkeler FS, de Haan TR, Hodiamont CJ, Bijleveld YA, Pajkrt D, Mathôt RA. Inadequate vancomycin therapy in term and preterm neonates: a retrospective analysis of trough serum concentrations in relation to minimal inhibitory concentrations. *BMC Pediatr.* 2014;14:193.

Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr.* 2011;2011:712150.

Sociedad Francesa de Anestesia y Reanimación (SFAR). Scoring systems for ICU and surgical patients CRIB II (Clinical Risk Index for Babies). Disponible en: <http://www.sfar.org/scores2/crib22.html> (consultado en Noviembre 2013)

Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Faranoff AA, Hintz SR, Vohr B et al. NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA.* 2004;292:2357-2365.

Stoll BJ, Hansen NI. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol.* 2003;27(4):293-301.

Stoll BJ, Hansen NI, Faranoff AA, Wright L, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Reserch Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91.

Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*, 2nd edn. Hudson: Lexi-Comp Inc,1993.

Tan WH, Brown N, Kelsall AW, McClure RJ. Dose regimen for vancomycin not needing serum peak levels?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(3):F214-6.

Torres-Valdivieso MJ, Gómez E, Medina MC, Pallás CR. Programas de seguimiento para neonatos de alto riesgo. *Protocolos de Neonatología*, 2008.

Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/29.pdf>
(consultado en Diciembre, 2012)

Torres E, Pérez M, Pedrosa I, Peña M, Jiménez MM, Pérez MD y col. Evaluación de la técnica LightCycler® SeptiFast en recién nacidos y lactantes con sospecha de sepsis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):375–379.

Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):71-88.

Van den Anker JN. Getting the dose of vancomycin right in the neonate. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Apr;49(4):247-9.

Van der Meer AF, Touw DJ, Marcus MA, Neef C, Proost JH. Influence of erroneous patient records on population pharmacokinetic modeling and individual bayesian estimation. *Ther Drug Monit*. 2012;34(5):526-34.

Vandendriessche A, Allegaert K, Cossey V, Naulaers G, Saegeman V, Smits A. Prospective validation of neonatal vancomycin dosing regimens is urgently needed. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014;76:51-7.

Verdaguer R. *Staphylococcus lugdunensis*. SEIMC. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/slug.pdf>
(consultado en Enero 2014).

Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77169.

Young TE. Therapeutic drug monitoring-The appropriate use of drug levels measurement in the care of the neonate. *Clin Perinatol.* 2012; 39:25-31.

Young TE, Mangum B. Neofax®: A manual of drugs in neonatal care; ed 20. Montvale, New Jersey: Thomson Health Care, USA, 2007:74-75.

Zhao W, Kaguelidou F, Biran V, Zhang D, Allegaert K, Capparelli EV et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Neonates: The transferability of published models to different clinical settings. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 75(4):1068-1080.

Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child.* 2013;98(6):449-53.

ANEXOS

ANEXO-1. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS DE VANCOMICINA EN NEONATOS.

Ref.	N	EG (sem)	EPC (sem)	EPN (días)	Peso (Kg)	Modelo	Análisis	CL (L/h/ Kg)	Vd (L/kg)
Yoke-Lin, 2010	116	26,4±1,3 (56,9%)	30 (23,6-34)	4,3±1,6 (74,1%)	0,87±0,07 (44%)	MC	NONMEM	0,0426	0,523
Marques, 2010	70	32,2 (24-42)	34,6 (25,1-48,1)	16,9 (4-63)	1,7 (0,7-3,7)	MC	NONMEM	0,066 (0,059-0,073)	0,572 (0,505-0,639)
Machado, 2007	13 12	28,9-30,2 29-31,2	31,2-32,3 33,5-34,1	12,0-18,5 18,0-34,0	1,232±0,263 1,289±0,265	MC	No compartim.	0,7-1,2 0,7-1,07 (ml/min/Kg)	0,63-1,06 0,45-0,66
Anderson, 2006	214	-	30,4 (24-34)	11,9 (1-27)	1,30 (0,42 -2,6)	MC	NONMEM	0,013 (24 sem) 0,029 (34 sem)	0,55
Rocha, 2006	72	28,4±2,2	29,7±2,2	8,9±3,1	0,922±0,251	MC	Reg No Lineal	0,058±0,018	0,59±0,14
Capparelli, 2001	374	33,5 (28-40)	-	27 (15-74)	2 (1,04-3,6)	BC	NONMEM	0,066	0,79
Hoog, 2000	115	28,9 (24-41)	31 (26-42)	14 (3-27)	1,045 (0,51-4,41)	MC	NONMEM	0,057±0,0018	0,43±0,013
Grimsley, 1999	59	29 (25-41)	32 (26-45)	19 (2-76)	1,52 (0,57-4,23)	MC	NONMEM	3,56 /Cr (mcmol/L)	0,669
Ginovart, 1996	44	29±1,8	30,4±1,6	-	1,208±0,321	MC	Reg No Lineal	0,060±0,032	0,70±0,22
Sanahuja, 1996	31	29,7±2,4	31,4±2,2	12±4,7	1,206±0,264	MC	Reg No Lineal	0,053 (0,046 – 0,060)	0,522 (0,476-0,568)
Rodvold, 1995	29	31,2 (32-41)	33,4 (23,5±47,5)	17,7 (4-88)	1,86 (0,58-4,82)	MC	Reg No Lineal	0,061±0,022	0,55±0,20

Ref.	N	EG (sem)	EPC (sem)	EPN (días)	Peso (Kg)	Modelo	Análisis	CL (L/h/ Kg)	Vd (L/kg)
McDougal, 1995	16	26,6±1,7	29,4±0,9	18±8	0,97±0,178	MC	Reg No Lineal	0,06±0,004	0,55±0,02
	15	29,4±2	32,9±1,8	23±14	1,38±0,38			0,07±0,005	0,56±0,02
	13	35,9±3,7	39,2±2	24±18	2,62±0,75			0,08±0,005	0,57±0,02
Seay, 1994	192	29,6±5,2	-	14,5±11,4	1,492±1,053	MC	NONMEM	0,063 0,041 (si EG≤32)	0,496
Asbury, 1993	19	29,3±4,2 (23-41)	34,2±4,6 (26,3-45,6)	33,9±19,9 (6-102)	1,78±1,08 (0,51-4,62)	MC	-	0,072±0,032 (0,037-0,193)	0,52±0,08 (0,41-0,73)
Kildoo, 1989	15	29,0±3,4	26-44	29±20	-	BC	Reg No Lineal	0,064±0,007	0,48±0,09
Leonard, 1989	12	25,9±1,3	28,8±1,9	-	0,769±0,152	MC		0,048±0,022	0,68±0,03
Reed, 1987	12	28,4±2,6	31,4±3,0	20,5±10,4	1,07±0,44	MI		0,074±0,038	0,52±0,1
James, 1987	20	26,5±2,6 (23-29)	36,4±4,5 825-41)	-	1,3 ±0,57 (0,48-2,97)	MC	Reg No Lineal	-	0,69±0,149

Ref: referencia bibliográfica; EG: Edad gestacional; EPC: Edad postconcepcional; EPN: Edad postnatal; CL: aclaramiento de vancomicina; Vd: volumen de distribución;
 MC: monocompartimental; BC: bicompartimental; MI: Modelo-independiente; NONMEM: método no lineal de efectos mixtos.
 * Media ± DE e intervalo.

ANEXO-2. REGIMENES DE DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA EN NEONATOS

Ref.	EPN (días)	EPC (sem)	Peso (Kg)	Creatinina sérica (mg/dl)	C _{min} objetivo (mg/L)	Dosis (mg/Kg)	Intervalo (h)
Mehrotra, 2012				≥1,7	15-20	15	24
				1,3-1,6		15	18
				1-1,2		10	12
				≤0,9		20	12
British National Formulary for children, 2011		<29					24
		29-35				15	12
		>35					8
Yoke-Lin Lo ^a , 2010		<26			5-20	12,5	24
		26-<28				15	24
		28-<30				10	12
		30-<32				12,5	12
		32-<34				15	12
		34-<37				20	12
Marqués, 2010 ^b		25-26			7,5	8,5	12
		27				9	12
		28-29				9,5	12
		30				10	12
		31				10,5	12
		32				11	12
		33				11,5	12
		34				12,5	12
		35				13	12
		36				13,5	12
		37				14	12
		38-39				9,5	8
		40				10	8
		41				10,5	8
		≥42				11	8
Aguilar, 2008	<15		<1		5-10	10	12
	>15		<1			15	12
	<15		>1			15	12
	>15		>1			13	8

^a: Otras pautas posológicas si Prematuro Pequeño para la Edad Gestacional (PEG); ^b: Otras pautas posológicas si tratamiento concomitantes con Amoxicilina-Clavulánico o Espironolactona; Ref: referencia bibliográfica; EPN: Edad postnatal; EPC: Edad postconcepcional; C_{min}: concentración plasmática valle.

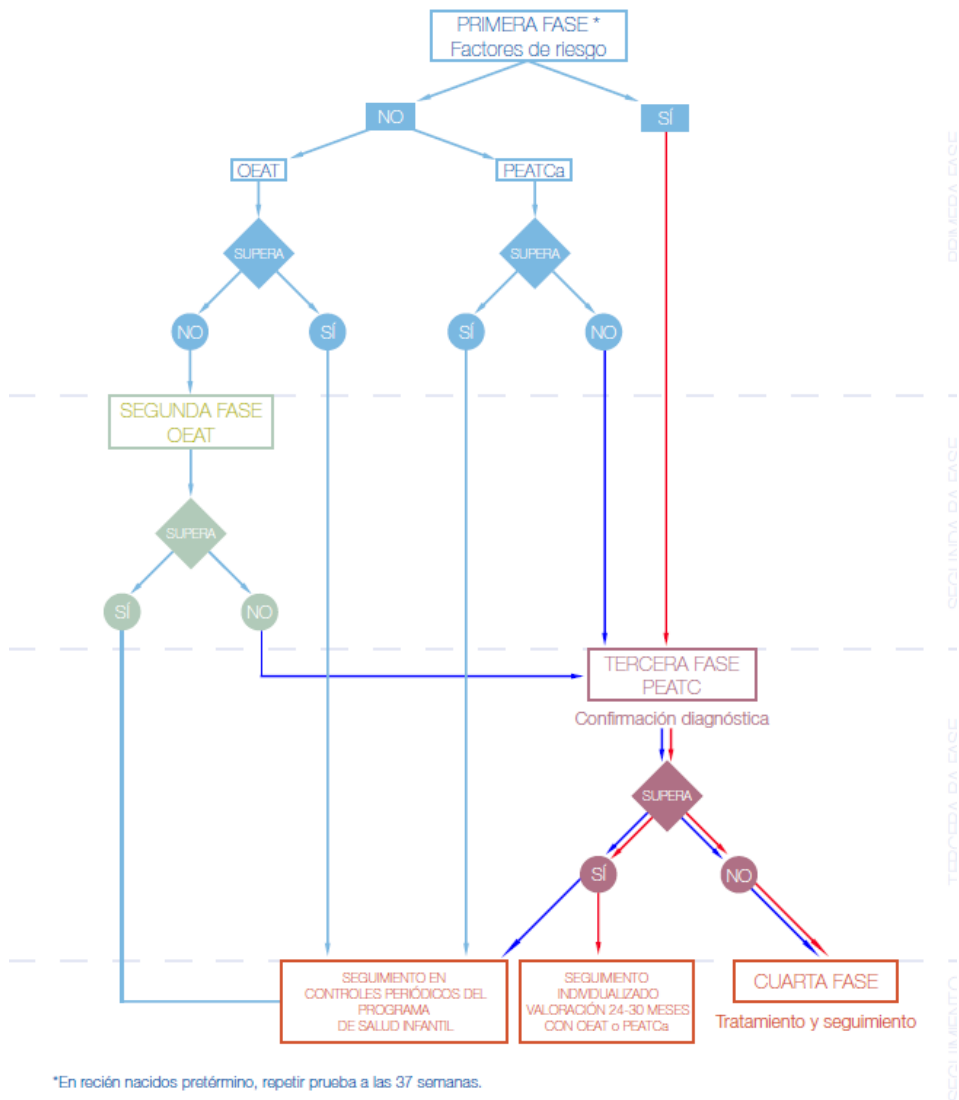
Ref.	EPN (días)	EPC (sem)	Peso (Kg)	Creatinina sérica (mg/dl)	C _{min} objetivo (mg/L)	Dosis (mg/Kg)	Intervalo (h)
Anderson, 2006		<29					24
		29-35		<0,6			12
		29-35		>0,6		15	24
		>35		<0,6			8
		>35		>0,6			12
Capparelli, 2001				≥1,7		15	48
				1,3-1,6		10	24
				1-1,2		15	24
				0,7-0,9		20	24
				≤0,6		15	12
Hoog, 2000		Todos			5-15	10	8
Nelson, 2000		≤26				15	24
		27-34				15	18
		35-42				15	12
		≥43				15	8
Grimsley, 1999				0,23-0,34		20	8
				0,34-0,45		20	12
				0,45-0,6		15	12
				0,6-0,7		12	12
				0,7-1		15	18
				1-1,2		15	24
Silva, 1998		≤32				10-12,5	12
		>32				10	8
		>32 ^c				7,5	8
Ginovart, 1996		≤32		≤0,6		15	12
				0,6-1	5-10	15	15
				1-1,4		15	24
				1,4-2,3		15	36
McDougal, 1995		<27	<0,8			18	36
		27-30	0,8-1,2			16	24
		31-36	1,2-2		5-10	18	18
		>36	>2			15	12

^c: Con indometacina; Ref: referencia bibliográfica; EPN: Edad postnatal; EPC: Edad postconcepcional; C_{min}: concentración plasmática valle.

Ref.	EPN (días)	EPC (sem)	Peso (Kg)	Creatinina sérica (mg/dl)	C _{min} objetivo (mg/L)	Dosis (mg/Kg)	Intervalo (h)
Taketomo, 1993	<7		<0,8			15	24
	<7		0,8-1,2			15	18
	>7		0,8-1,2			15	12
	<7		1,2-2			15	12
	>7		1,2-2			15	12
	<7		>2			15	12
	>7		>2			15	8
Gabriel, 1991	≤7	<30				15	24
	>7	<30		≤1,2		10	12
	≤14	30-36				10	12
	>14	30-36		≤0,6		10	8
	>14	30-36		0,7-1,2	<10	10	12
	≤7	>36				10	12
	>7	>36		≤0,6		10	8
	>7	>36		0,7-1,2		10	12
Leonard, 1989		25-32	<1		<10	15	24
Kildoo, 1989	>14	>30		≤0,6		10	8
				0,7-1,2		10	12
Lisby- Sutch&Nahata, 1988		30-34	<1,2		5-10	10	12
		30-34	>1,2			10	8
		35-42	>1,2			10	8
James, 1987		<27	<0,8		6	27	36
		27-30	0,8-1,2			24	24
		31-36	1,2-2			18-27	12-18
		≥37	>2			22,5	12
Reed,1987		≤36			5-10	10	12
Schaible, 1986	7-30		<1			10	18
Gross, 1985	≥14	29-35	<1		2-12	10	12
			>1			15	12
Schaad, 1980	<7				<10	15	12
	8-30			15		8	
	>30			10		6	

Ref: referencia bibliográfica; EPN: Edad postnatal; EPC: Edad postconcepcional; C_{min}: concentración plasmática valle.

ANEXO-3. PROTOCOLO DE DETECCIÓN PRECOZ DE HIPOACUSIA NEONATAL



Conserjería de Sanidad de CLM, 2013.

ANEXO-4. CONSENTIMIENTO INFORMADO UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES



Hospital General
CIUDAD REAL

UNIDAD DE CUIDADOS
INFANTILES



DOCUMENTO PARA CONSENTIMIENTO INFORMADO DE SOPORTE VITAL

Su hijo ingresa en la Unidad de Cuidados Infantiles con el siguiente diagnóstico:

Es una situación que necesita un tratamiento y/o vigilancia especial, y pueden ser necesarias medidas o técnicas que denominamos SOPORTE VITAL. Entre las más habituales se incluyen: ventilación mecánica, colocación de catéteres en venas y arterias, administración de fármacos vasoactivos para mejorar el funcionamiento cardíaco, sistemas de depuración extrarrenal si se produjera fracaso renal, transfusiones de derivados sanguíneos, alimentación a través de una sonda o por vía venosa, tratamiento analgésico y sedación, antibioterapia...

Estas medidas conllevan riesgos, que usted debe conocer. Estos riesgos son variables en cuanto a frecuencia y gravedad dependiendo de la técnica y de la reacción de cada niño. Los más frecuentes son:

- Los derivados de la colocación de catéteres en venas y arterias, que pueden dar lugar a complicaciones como hemorragias, coágulos, infección....
- Los respiradores utilizados para ayudar o sustituir a la propia respiración pueden tener como efectos indeseables infecciones pulmonares, fugas de aire por rotura del pulmón, obstrucciones, lesiones de la tráquea....
- Reacciones adversas, fundamentalmente a medicamentos, pero también a derivados de la sangre... y que se pueden dar por reacciones alérgicas o efectos secundarios indeseables.

El equipo que cuida a su hijo conoce estas posibilidades y está atento a su posible aparición para combatirlas. Aunque las reacciones adversas o complicaciones, pueden agravar la situación del niño, los beneficios de estas medidas o técnicas los superan ampliamente.

En el caso concreto de su hijo le explicaremos cuáles de estas medidas van a ser empleadas y su utilidad. Le informaremos y solicitaremos su autorización siempre que la urgencia lo permita. Puede usted ampliar la información todo lo que desee, así como consultar cuántas dudas tenga, y puede revocar el consentimiento en el momento que usted lo considere oportuno.

El propósito de esta información no es preocuparle ni liberar de responsabilidad al médico, simplemente representa un esfuerzo para que usted conozca mejor los hechos y pueda tomar la decisión libre y voluntaria de autorizar o rechazar las medidas asistenciales que proponemos.

He sido informado del motivo por el que mi hijo ingresa en la Unidad de Cuidados Infantiles, de las técnicas que puede ser necesario aplicarle y de los riesgos que pueden derivarse de las mismas. Comprendo el contenido de este documento, recibo la información suplementaria solicitada y acepto la puesta en práctica de las medidas necesarias. En cualquier momento de la evolución de la enfermedad de mi hijo podré reconsiderar esta decisión.

Yo como padre / madre / representante legal de he sido informado por el Dr/Dra y AUTORIZO a la Unidad de Cuidados Infantiles a realizar las medidas de SOPORTE VITAL que sean precisas, habiendo sido informado verbalmente y por escrito de su naturaleza, riesgos y posibles alternativas.

CIUDAD REAL, a DE 2014

Dr
Médico U.C. Infantiles

D..... DNI
Padre / madre / representante legal

ANEXO-5. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CENTRO.



Gerencia
Atención
Integrada

C/ Obispo Rafael Torija s/n
Telf. 926 27 80 00 - Fax. 926 27 85 02
13005 CIUDAD REAL



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Esperanza Segura Molina, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Ciudad Real,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta para la investigación clínica del estudio titulado: **“Aportación de la monitorización farmacocinética de Vancomicina a la calidad farmacoterapéutica en el paciente Neonato Prematuro”**, cuya Investigadora Principal es la Dra. María Élica Vila Torres, del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Ciudad Real, en su reunión del día 6 de Mayo de 2014, Acta 05/2014 y en cuya discusión estuvieron presentes los siguientes miembros del C.E.I.C.:

Presidente: Dr. Alfonso Ambrós (UCI)

Vicepresidente: Dr. José Luis del Burgo (Atención Primaria)

Secretaria: Dra. Esperanza Segura (Farmacología Clínica)

Vocales:

Dra. Otilia Santos (Farmacia Hospitalaria)

Dra. Montserrat Torromé (Farmacia Atención Primaria)

D. Antonio Tercero Calle (Led. Derecho. Técnico Función Administrativa)

Dr. José Luis Albasanz (Facultad Ciencias Químicas Ciudad Real)

D. Julián Rodríguez Almagro (DUE Servicio Urgencias)

Dr. Alberto León Martín (Coordinador IDFYC)

D^a. Cinta Cumbreiras Aguaded (Jefe Sección Archivos)

Dr. Pedro Villarejo (Cirugía)

- **Evaluación:** Favorable

Lo que firmo en Ciudad Real, a 7 de Mayo de 2014



Castilla-La Mancha