



**Universidad**  
Zaragoza



Hospital Universitario  
Miguel Servet

# **USO DE VANCOMICINA ENDOVENOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: COMPARACIÓN ENTRE LA DOSIS RECOMENDADA Y LA FINALMENTE NECESARIA PARA ALCANZAR NIVELES TERAPÉUTICOS**

Trabajo Final de Máster presentado por:

**Irene Aguiló Lafarga**

**Dirigido por:**

- Rafael Huarte Lacunza – F.E.A. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet
- Carlos Martín Montañés – Catedrático del Departamento de Microbiología, Pediatría Radiología y Salud Pública, Facultad de medicina, Universidad de Zaragoza

## RESUMEN

### Antecedentes

La vancomicina es un antibiótico con estrecho margen terapéutico con una amplia variabilidad interindividual en su cinética. Su monitorización farmacocinética representa un reto en la práctica clínica y existe controversia acerca del mejor método para realizarlo. La población pediátrica presenta ciertas particularidades que dificultan en mayor medida este proceso y además se dispone de escasa evidencia al respecto.

### Objetivos

Analizar la adecuación de la dosificación de vancomicina al protocolo de un hospital de tercer nivel y la consecución de concentraciones terapéuticas en pacientes pediátricos. Evaluar el método actual de monitorización farmacocinética (basado en niveles valle), las dosis utilizadas y el tiempo necesario hasta alcanzar las concentraciones objetivo del fármaco.

### Metodología

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se incluyó a todos los pacientes pediátricos (0-18 años) que recibieron recomendaciones de ajuste posológico tras determinación de niveles de vancomicina en sangre desde la implementación de la monitorización farmacocinética de vancomicina en pediatría, en noviembre de 2019, hasta diciembre de 2021. Se excluyeron aquellos con solo una determinación de la concentración sérica de vancomicina. Se recogieron variables demográficas, parámetros analíticos y microbiológicos y datos de toxicidad. Se realizó evaluación de los parámetros farmacocinéticos al inicio y durante el tratamiento.

### Resultados

Se incluyeron un total de 225 pacientes (sexo femenino 40,9%, 108 neonatos, 49 bebés y 68 niños o adolescentes). Los principales motivos de indicación de vancomicina fueron sepsis (33,9%) y fiebre de origen desconocido (29,3%). Hasta el 71,1% presentaron cultivos microbiológicos positivos, siendo la mayoría bacterias Gram positivas (60,4%). La adherencia al protocolo hospitalario fue alta (93,8%), sin embargo, tan solo el 20,1% de los participantes alcanzó niveles terapéuticos de vancomicina en la primera determinación sérica. Tras la monitorización farmacocinética hasta el 81,7% de los pacientes alcanzaron concentraciones terapéuticas, siendo necesario un aumento de hasta el 23% de la dosis inicial, un decalaje de 2 días y de entre 1-2 ajustes de la pauta posológica hasta la consecución de la concentración terapéutica. Del total, 13 presentaron nefrotoxicidad tras inicio de vancomicina, 9 neutropenia y 1 síndrome del hombre rojo.

### Conclusiones

A pesar de una elevada adherencia al protocolo hospitalario, en nuestra muestra de pacientes pediátricos, las dosis recomendadas resultan

insuficientes para alcanzar de forma óptima las concentraciones terapéuticas de vancomicina. La revisión de las recomendaciones y/o el cambio del método de monitorización farmacocinética resulta de vital importancia para optimizar el tratamiento en esta población que presenta ciertas particularidades en la cinética del fármaco.

## **PALABRAS CLAVE**

Vancomicina, monitorización farmacocinética, pediatría, neonatos, sepsis

## **ABSTRACT**

### **Background**

Vancomycin is an antibiotic with a narrow therapeutic margin and a wide interindividual variability in its kinetics. Its pharmacokinetic monitoring represents a challenge in clinical practice and there is controversy about the best method to perform it. The paediatric population presents certain particularities that make this process more difficult and there is little evidence available on the subject.

### **Objectives**

To analyse the adequacy of vancomycin dosing to the protocol of a tertiary level hospital and the achievement of therapeutic concentrations in paediatric patients. To evaluate the current method of pharmacokinetic monitoring (based on trough levels), the doses used and the time required to achieve target drug concentrations.

### **Methodology**

Descriptive, observational and retrospective study. All paediatric patients (0-18 years) who received dosing adjustment recommendations after determination of vancomycin blood levels from the implementation of vancomycin pharmacokinetic monitoring in paediatrics in November 2019 to December 2021 were included. Those with only one determination of vancomycin serum concentration were excluded. Demographic variables, analytical and microbiological parameters, and toxicity data were collected. Evaluation of pharmacokinetic parameters was performed at baseline and during treatment.

### **Results**

A total of 225 patients were included (female 40.9%, 108 neonates, 49 infants and 68 children or adolescents). The main reasons for vancomycin indication were sepsis (33.9%) and fever of unknown origin (29.3%). Up to 71.1% presented positive microbiological cultures, most of which were Gram-positive bacteria (60.4%). Adherence to the hospital protocol was high (93.8%); however, only 20.1% of the participants achieved therapeutic levels of vancomycin in the first serum determination. After pharmacokinetic monitoring,

up to 81.7% of the patients reached therapeutic concentrations, requiring an increase of up to 23% of the initial dose, a 2-day decalcification and 1-2 adjustments of the dosing regimen until the therapeutic concentration was achieved. Of the total, 13 had nephrotoxicity after starting vancomycin, 9 had neutropenia and 1 had red man syndrome.

### Conclusions

Despite high adherence to the hospital protocol, in our sample of paediatric patients, the recommended doses are insufficient to achieve optimal therapeutic concentrations of vancomycin. A revision of the recommendations and/or a change in the pharmacokinetic monitoring method is of vital importance to optimize treatment in this population with certain particularities in the kinetics of the drug.

### KEY WORDS

Vancomycin, pharmacokinetic monitoring, paediatrics, neonates, sepsis.

### INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico de la familia de los glucopéptidos administrado frecuentemente para el tratamiento empírico o dirigido de infecciones por microorganismos Gram positivos (1). Su elevado peso molecular (1450 Da) no permite la absorción por vía oral y a su vez implica que el 80-90% del fármaco se elimine por vía renal sin modificaciones en su estructura química (2).

Se trata de un fármaco para el que se ha establecido como mejor parámetro farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) para correlacionar los niveles de su eficacia la ratio área bajo la curva sobre la concentración mínima inhibitoria del microorganismo (AUC/CMI) (3). Presenta elevada variabilidad farmacocinética entre individuos que conlleva una variación en la concentración de antibiótico en el foco de infección. Las concentraciones de vancomicina elevadas pueden producir nefrotoxicidad, que suele ser reversible y/u ototoxicidad, mientras que concentraciones bajas predisponen a un tratamiento ineficaz y favorecen la aparición de resistencias bacterianas (2)(3). Para garantizar que a lo largo del tratamiento los pacientes alcanzan concentraciones séricas de vancomicina eficaces y, con tal de reducir la probabilidad de toxicidad por el fármaco, se realiza una monitorización farmacocinética del paciente desde los Servicios de Farmacia de los hospitales a través, principalmente, de modelos farmacocinéticos poblacionales y/o softwares bayesianos.

Clásicamente, la monitorización farmacocinética de vancomicina se ha centrado en mantener una concentración valle de vancomicina, extraída entre cinco y treinta minutos antes de la siguiente dosis, en un rango comprendido entre 10-20 mg/L (4)(5). Este método de medida de concentraciones valle, se ha utilizado como una medida subrogada de la estimación del área bajo la curva (AUC). Esta metodología presenta varios inconvenientes. Por un lado, los

rangos de concentraciones se han extrapolado directamente de estudios realizados en adultos, pasando por alto las particularidades anatómicas y fisiológicas propias de la infancia y las diferencias en los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (6). Por ejemplo, la concentración plasmática de vancomicina en pacientes pediátricos viene determinada no solamente por el peso del paciente y la función renal, sino también por otras variables como la edad postmenstrual (EPM), que engloba la edad cronológica y la edad gestacional (7)(8). En este sentido, diversos estudios apuntan a que objetivos de concentraciones >15 mg/L en esta población no muestran un mayor beneficio clínico y podrían aumentar el riesgo de toxicidad renal (9)(10). Además, las dosis y posologías habitualmente recomendadas se han reportado insuficientes en la mayoría de los casos para alcanzar dichas concentraciones objetivo (11)(12)(13).

Las dificultades que presenta la monitorización de la vancomicina, mayores en la infancia, han llevado a proponer distintos métodos como la medida directa de la relación AUC/CMI, el cual, tiene en cuenta las diferentes edades, pesos y función renal, permitiendo individualizar la posología de un fármaco y en una población, ambos con gran variabilidad farmacocinética. Sin embargo, aunque se trate de un método prometedor y que las principales sociedades avalen su uso (3), la evidencia disponible en población pediátrica es muy escasa, se trata de un método más laborioso y con un mayor coste económico (14).

Ante este panorama, consideramos de interés describir cómo se está realizando la monitorización farmacocinética de vancomicina, mediante el método clásico, en una gran muestra de sujetos pediátricos de un hospital terciario y evaluar la adherencia a los protocolos hospitalarios y la consecución de los objetivos terapéuticos con dichos protocolos.

## **HIPÓTESIS**

La adherencia a los protocolos hospitalarios de uso de vancomicina endovenosa es alta, sin embargo, las dosis y posología recomendadas son insuficientes para la consecución de los objetivos farmacocinéticos del tratamiento en pacientes pediátricos.

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar la adherencia a las pautas posológicas de vancomicina de pacientes pediátricos propuestas en el protocolo del centro.
2. Analizar si se alcanzan las concentraciones plasmáticas de vancomicina recomendadas con las que se obtiene mayor eficacia y menor riesgo de toxicidad y resistencia antimicrobiana con el uso del protocolo del hospital.
3. Comparar la dosis diaria necesaria para alcanzar concentraciones de vancomicina en rango terapéutico en pacientes pediátricos frente a las pautas posológicas recomendadas por el protocolo del centro.
4. Determinar el tiempo necesario para alcanzar concentraciones objetivo de vancomicina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Sujetos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico llevado a cabo en una muestra de pacientes pediátricos tratados con vancomicina endovenosa entre noviembre de 2019 (momento en el que se implementó la determinación de niveles de vancomicina en el centro) hasta diciembre de 2021. Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos a los que se les realizó monitorización farmacocinética de vancomicina endovenosa desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, que incluyó tanto pacientes de cuidados intensivos (UCI) como pacientes ingresados en planta convencional de hospitalización. Se excluyeron aquellos pacientes en los que solo se les determinó una concentración de vancomicina en sangre.

El estudio diseñado ha recibido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) con el siguiente número de registro: EPA22/005. Los procedimientos establecidos en esta investigación están diseñados respetando los principios de buena práctica clínica y la declaración de Helsinki.

### Características clínicas y de laboratorio

Los neonatos se definieron como aquellos con edad cronológica o postnatal menor a 29 días y se estratificaron según la edad post menstrual (EPM) dada su correlación con la maduración de la función renal y su implicación en la farmacocinética de la vancomicina. Se consideraron bebés aquellos con una edad postnatal comprendida entre 29 días y 23 meses y se agruparon en niños y adolescentes aquellos con edad cronológica entre 2 y 18 años.

Se recogieron datos demográficos como el sexo, las semanas de gestación y edad postnatal, el peso y la talla. Se determinaron los parámetros analíticos para poder evaluar la nefrotoxicidad (definida como aumento de la creatinina sérica en una magnitud de 1,5 veces el nivel basal previo al tratamiento de vancomicina (15)) así como la evolución de parámetros inflamatorios séricos (proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina). Asimismo, se evaluaron los niveles séricos de leucocitos al inicio y al final de la monitorización y se recogieron datos de neutropenia por vancomicina (definida como un recuento de neutrófilos absolutos inferior a 1000 neutrófilos/ $\mu$ L), se excluyeron a los participantes con neutropenia por tratamiento concomitante con quimioterapia citotóxica. Asimismo, se determinaron los parámetros microbiológicos de tipo y foco de infección y microorganismo causal.

### Protocolo de uso de vancomicina endovenosa y monitorización farmacocinética

La pauta posológica de vancomicina la establecieron según criterio clínico los facultativos a cargo del paciente basándose en el protocolo de dosificación de vancomicina en pacientes pediátricos de nuestro centro fundamentada principalmente en lo establecido por la guía farmacoterapéutica neonatal Neofax (16). La dosis inicial recomendada según protocolo era de 15m/kg/dosis en infecciones graves, entre las que se incluyeron la meningitis, la osteomielitis,

la endocarditis, la neumonía y la sepsis. Mientras que era de 10mg/kg/dosis para bacteriemias y el resto de infecciones consideradas leves (neutropenia febril, infección de herida quirúrgica, celulitis, artritis séptica, infección del tracto urinario, pericondritis, peritonitis y/o enterocolitis y sinusitis). La posología se estableció según la edad gestacional y la edad cronológica del paciente tal y como viene definido por el protocolo del Hospital (detalle en *Anexo I*).

Se evaluaron las pautas posológicas al inicio y durante el tratamiento, así como su adherencia al protocolo. La obtención de muestras para la determinación de concentraciones plasmáticas se realizó a partir de la tercera dosis en aquellos con pauta de dosis múltiple y antes de la segunda dosis en pacientes con pautas de vancomicina con intervalos superiores a 24 horas. Las concentraciones de vancomicina se determinaron mediante la técnica de inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscente (CMIA) y se consideró un rango de concentración valle de vancomicina objetivo entre 10-20 mg/L, extraído entre cinco y treinta minutos antes de la siguiente dosis.

La monitorización farmacocinética y el análisis de parámetros farmacocinéticos se realizó a través del software Abbotbase Pharmacokinetic System® versión 1.10 (Abbott Laboratories, Chicago, Illinois).

### Análisis estadístico

Las comparaciones entre variables se realizaron mediante las pruebas estadísticas Chi cuadrado para las variables cualitativas, T de Student para la comparación entre las medias entre variables normales, prueba de Mann-Whitney, de Wilcoxon y de Kruskal-Wallis para las comparaciones entre grupos con distribución no paramétrica. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables.

El nivel de significación se estableció en un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se llevaron a cabo con el programa informático IBM® SPSS® Statistics v.25 (IBM Corporation, Armonk, New York).

## **RESULTADOS**

### Sujetos

Globalmente, se realizó monitorización farmacocinética de vancomicina en un total de 252 pacientes pediátricos. Entre ellos, 27 se excluyeron por disponer únicamente de una determinación sérica de vancomicina, por lo que finalmente fueron incluidos en el análisis 225 participantes. En total, 108 pacientes eran neonatos (39,8% de 37-44 EPM); 49 bebés; y 68 fueron niños y adolescentes. El 40,1% fueron niñas (hasta el 60,3% en el grupo de niños y adolescentes, *Tabla 1*). Se objetivaron diferencias significativas para los parámetros inflamatorios analizados (PCR y procalcitonina sérica) y para los niveles de creatinina sérica según el grupo etario ( $p < 0,05$  para todas las comparaciones, *Tabla 1*) sin hallar diferencias según el sexo ( $p > 0,05$ ).

Los principales motivos por los que se indicó la vancomicina fueron sepsis o sospecha de sepsis (33,8%) y fiebre de origen desconocido (29,3%). Otras causas menos frecuentes fueron la meningitis (9,3%), la bacteriemia (8,9%) y la neumonía (6,2%). La gran mayoría de las infecciones se clasificaron como graves (60%) con diferencias significativas según el rango etario ( $p=0,028$ , *Tabla 2*) y sin diferencias acorde al sexo ( $p=0,825$ ).

Entre todos los pacientes, 160 (71,1%) presentaron al menos un cultivo microbiológico positivo; 136 (60,4%) fueron cultivos positivos para bacterias Gram positivas, mientras que 22 (9,8%) lo fueron para bacterias Gram negativas y 2 (0,9%) para hongos. Entre los cultivos microbiológicos con crecimiento para bacterias Gram positivas, la bacteria más frecuentemente aislada fue *Staphylococcus epidermidis* en el 33,3% de los sujetos, seguido de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina en el 6,7% y, *Staphylococcus haemolyticus* en el 4,9% (*Figura 1*).

#### Adherencia al protocolo y monitorización farmacocinética

Aunque la pauta posológica inicial de 211 (93,8%) pacientes cumplía las recomendaciones de dosificación de vancomicina del protocolo del centro (*Tabla 3*), únicamente 47 (20,1%) de los pacientes alcanzó niveles terapéuticos en la primera determinación sérica del fármaco (10-20mg/L). De manera global, 167 (74,2%) presentó niveles infraterapéuticos (<10mg/L) en la primera determinación y 11 sujetos (4,9%) concentraciones supraterapéuticas (>20mg/L). No hubo diferencias en la consecución de niveles terapéuticos en la primera determinación entre los grupos etarios ( $p=0,171$ ) ni entre sexos ( $p=0,590$ ).

Entre los que lograron alcanzar concentraciones terapéuticas durante el seguimiento ( $n=184$ , 81,7% del total), la dosis diaria total mediana finalmente necesaria para alcanzar concentraciones valle de vancomicina en rango fue 24 [17-31] mg/kg/día (mediana de incremento con respecto a la dosis inicial de un 33,4%) en neonatos con  $\leq 29$  semanas de EPM, de 30 [30-39] mg/kg/día en participantes de 30-36 semanas de EPM (incremento del 25,8%), 36 [30-45] mg/kg/día en neonatos entre 37-44 semanas de EPM (incremento del 33,3%), 47 [40-60]mg/kg/día en bebés (incremento del 13,8%) y 60 [50-80] mg/kg/día en niños y adolescentes (incremento del 17,5%) (*Figura 2*). En total, el incremento mediano de la dosis con respecto a la inicial recomendada fue de 10 [0-16,8] mg/kg/día en valores absolutos y del 23 [0-33,7] % en valor porcentual, con diferencias según el grupo etario ( $p=0,009$ ) y sin diferencias entre sexos ( $p=0,605$ ).

Para alcanzar las concentraciones terapéuticas se requirió de 2 [1-4] días y entre 1-2 ajustes posológicos (*Tabla 3*). Un total de 41 sujetos (18,2%) no llegó a concentraciones terapéuticas de vancomicina durante el tratamiento; entre ellos, a 17 se les sustituyó el tratamiento antibiótico durante el seguimiento por aislarse una bacteria Gram negativa en el cultivo microbiológico y otros 14 de ellos presentaron negativización del cultivo microbiológico a pesar de no alcanzar los niveles óptimos (11 de ellos con infección por estafilococos coagulasa negativos, 3 por *S.aureus*). En nueve sujetos el cultivo



microbiológico persistió positivo durante el seguimiento del estudio y en uno no se obtuvo aislamiento microbiológico antes ni durante la monitorización del fármaco.

Finalmente, tras el inicio de la monitorización de vancomicina los cultivos de bacterias Gram positivas tardaron en negativizar una mediana de 4,5 [2-9] días y eso supuso una duración mediana del tratamiento de 6 [3-10] días.

### Evolución clínica, de los parámetros inflamatorios y perfil de seguridad del fármaco

En total, 6 pacientes fallecieron durante el seguimiento. En cuanto a los parámetros inflamatorios se observó una disminución de la PCR y de la procalcitonina séricas (alrededor de un 70% para ambas) sin diferencias según el grupo etario ( $p > 0,355$ ).

En última instancia, se analizaron los datos de seguridad del fármaco. Cerca de 10% de los pacientes presentó reacciones adversas a la vancomicina siendo la más frecuente la nefrotoxicidad (5,8%) seguido de neutropenia (4%). Tan solo se objetivó un caso de síndrome del hombre rojo (*Tabla 4*).

### DISCUSIÓN

En nuestro estudio, realizado en una muestra significativa de pacientes pediátricos, la adherencia al protocolo hospitalario de dosificación de vancomicina fue alta. Sin embargo, las dosis iniciales propuestas fueron insuficientes para alcanzar los niveles terapéuticos en la mayoría de participantes, lo que implicó la necesidad de aumentar la dosis cerca de un 25% y un retraso de 2 días hasta la consecución de objetivos terapéuticos. Hasta dónde llega nuestro conocimiento, éste es el mayor estudio de monitorización farmacocinética de vancomicina en población pediátrica del ámbito nacional y en práctica clínica real.

Varios de nuestros hallazgos merecen especial atención. En primer lugar, la adherencia al protocolo hospitalario fue muy alta (>90%). La evidencia acerca de la adherencia a protocolos o guías de dosificación de vancomicina en población pediátrica es escasa. En un estudio realizado en un hospital pediátrico alemán, llevado a cabo en un total de 329 pacientes, se observó una adherencia a las recomendaciones de pautas antibióticas (entre ellas vancomicina) de hasta un 63% (17). En otro estudio realizado en Estados Unidos, la dosificación de vancomicina solo se adecuaba a la recomendada por guías en la mitad de los sujetos (50,6%) (18). Nuestros protocolos se han escrito en comités multidisciplinares compuestos por médicos, farmacéuticos y bioquímicos y microbiólogos por lo que creemos que el contacto estrecho entre los profesionales y las reuniones periódicas seguramente hayan influenciado en que todos los facultativos implicados estén al corriente de dichos protocolos y su uso en el centro sea muy superior al reportado en otras investigaciones.

En segundo lugar, la gran mayoría no logró alcanzar concentraciones del fármaco en rango terapéutico en la primera determinación y se requirió de un

aumento de la dosis cercano al 25%, un decalaje de dos días y de entre uno y dos ajustes posológicos para alcanzarlos (*Tabla 3*). Otros estudios similares confluyen en la misma dirección, mostrando que las dosis de vancomicina habitualmente recomendadas son insuficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos (11)(19). El trabajo de *Sosnin et al*, realizado en un total de 115 sujetos, mostró la necesidad de aumentar la dosis un 73% con respecto a la dosis inicial (11); mientras que en otra investigación, realizada en neonatos ingresados en el hospital de Colorado, se aumentó la dosis media unos 9 mg/kg/día respecto a la pauta inicial hasta alcanzar concentraciones en rango (19). Cabe destacar que, a pesar de que las pautas de inicio eran similares a las de nuestro centro, se diferenciaban en que el intervalo de administración era más amplio que el de nuestro protocolo, pero proponían dosis de inicio de hasta 20mg/kg/dosis. El aumento de dosis requerido en nuestro estudio para lograr concentraciones valle de vancomicina óptimas fueron menores que en otros trabajos (11)(19). Esto puede deberse a que en las otras investigaciones la población estudiada se limitó a aquellos sujetos ingresados en UCI, cuyas características fisiopatológicas pueden modificar la farmacocinética de los fármacos y no sean comparables a los sujetos no críticos, por lo que es posible que requieran una dosis superior de antibiótico para alcanzar los mismos objetivos terapéuticos (20)(21). En cuanto al tiempo hasta llegar a objetivos, se han observado decalajes similares a los de nuestro reporte (22).

En tercer lugar, cabe destacar que cerca del 20% de la muestra no logró alcanzar concentraciones de vancomicina en rango terapéutico durante el seguimiento y que, 14 de ellos presentaron negativización del cultivo microbiológico, sin embargo, se debe considerar que habitualmente la vancomicina se utiliza en pautas combinadas con betalactámicos que presentan actividad frente a los microorganismos hallados, por lo que el resultado del cultivo no depende exclusivamente de uno u otro antibiótico. Nuestros resultados no difieren con lo ya publicado donde se reportan porcentajes de no consecución de los niveles óptimos de vancomicina del 20-30% (11)(23). Teniendo en cuenta que las concentraciones valle objetivo de vancomicina se han extrapolado de la población adulta sin haberse validado directamente en población pediátrica, hay estudios que hipotetizan la idea de disminuir las concentraciones valle necesarias del fármaco consiguiendo una efectividad similar y mejor perfil de seguridad. Por ejemplo, en un estudio realizado en una población de neonatos y niños se observó que el 95% de los sujetos alcanzan objetivos farmacocinéticos óptimos con concentraciones menores a las recomendadas, de entre 5-10mg/L (24). Del mismo modo, los estudios de *Talita y Omayma et al* sugieren que concentraciones valle de vancomicina entre 7-20 mg/L podrían ser suficientes para alcanzar objetivos de curación microbiológica y clínica (22)(25). Teniendo en cuenta esto, sería interesante evaluar distintas posologías y rangos de concentración objetivo en estudios prospectivos y en nuestra región, y así analizar el uso de nuevas pautas de dosificación, la posible reducción de nefrotoxicidad que confieren dichas pautas y el impacto en el desarrollo de resistencias antimicrobianas.

Finalmente, dada la controversia que existe en la comunidad científica con respecto a los objetivos, dosificación y la monitorización de vancomicina (8), nuestros resultados hacen hincapié en la necesidad de disponer de otras

herramientas o alternativas para optimizar el tratamiento más allá de la modificación de los rangos de concentraciones óptimos. Por un lado, varios estudios evalúan la implementación de un nuevo protocolo con dosis diarias de vancomicina superiores a las recomendadas. En este sentido, *Ashley M. Reilly et al*, proponen dosis similares a las de nuestro protocolo (10-15mg/kg/dosis) pero administradas en intervalos de tiempo menores, objetivándose un aumento en la consecución de niveles en la primera determinación (62%) sin aumento del daño renal (19). En otro estudio en el que se proponen dosis diarias superiores (15mg/kg/6h en infecciones leves y 20mg/kg/6h en infecciones graves) logran alcanzar el rango terapéutico un porcentaje comparable al nuestro (20,9%) pero en menor tiempo (1 día) y con un perfil de seguridad similar (26). Por otro lado, algunos autores consideran que la monitorización de la vancomicina a través de AUC/CMI con objetivos de 400mg·h/L puede ser más preciso y seguro en comparación con el método tradicional basado en concentraciones valle. Por ejemplo, se mostró que los pacientes tratados con vancomicina y monitorizados mediante objetivos AUC/CMI presentan menos nefrotoxicidad y reducen la duración del tratamiento sin comprometer la eficacia del mismo (27)(28)(29). Por ello, las guías clínicas americanas recomiendan su implementación por considerarse el principal predictor de la actividad de la vancomicina y promueven el uso de las determinaciones de niveles valle de vancomicina como marcador sustitutivo (3). Según encuestas en ámbito nacional en Estados Unidos hasta una cuarta parte de los centros médicos de Estados Unidos que realizan seguimiento farmacocinético de vancomicina ha incorporado los parámetros AUC/CMI en su práctica clínica, mientras que dos terceras partes siguen realizando la monitorización a través de la concentración valle (14). Esto puede deberse a que los principales estudios que aportan evidencia sobre esta alternativa son de tipo retrospectivo, además los datos se han extrapolado de población adulta sin estudiarse en población pediátrica y la técnica supone mayor coste y laboriosidad (7).

Nuestro estudio no está carente de limitaciones. Por un lado, la naturaleza de su diseño: se trata de un estudio retrospectivo por lo que podría existir sesgo metodológico. La recogida de algunos datos, aun siendo detallada, puede haber carecido de información clínica por recogerse a partir de una revisión de lo reflejado en las historias clínicas de forma retrospectiva. Por otro lado, no se recogieron datos de los pacientes con infusiones continuas de vancomicina por lo que nuestros resultados no son aplicables en pacientes tratados con dicha modalidad. En último lugar, hubiese sido interesante evaluar asociaciones entre los parámetros farmacocinéticos y los de efectividad clínica como mortalidad o bacteriemia persistente, sin embargo, la potencia estadística fue insuficiente para valorar la mortalidad y hubo discrepancia en el momento de recogida de los datos acerca de los cultivos microbiológicos durante la evolución, por lo que los datos no se pudieron estandarizar. Consideramos que este es un aspecto muy relevante que debiera ser estudiado en futuros proyectos. Hay que tener en cuenta que determinadas infecciones graves como la sepsis se consideran tiempo-dependientes porque se ha observado que la optimización del tratamiento antibiótico en las primeras horas puede condicionar una diferente mortalidad en los pacientes (30). Además de la elección del agente adecuado, entre los criterios de optimización está la adecuada dosificación y el alcanzar

niveles adecuados de cada fármaco en el lugar de infección. En el caso de los niveles de vancomicina en pacientes pediátricos, sería interesante evaluar si la no consecución de lo que se considera como niveles adecuados en las primeras horas del tratamiento y el mayor o menor tiempo que se tarda en lograr esos niveles, puede afectar a los resultados clínicos en los pacientes. Para ello, obviamente, habría que analizar los datos en pacientes con infecciones graves y documentadas microbiológicamente y en nuestra muestra había una alta proporción de tratamientos empíricos por lo que no se alcanzó el suficiente poder estadístico para demostrar esa relación.

También tiene múltiples fortalezas. En primer lugar, se trata de un campo científico poco estudiado en pediatría y la evidencia disponible es escasa y prácticamente inexistente en el territorio nacional. En segundo lugar, la muestra de pacientes es grande teniendo en cuenta la población estudiada. En tercer lugar, a pesar de tratarse de un estudio unicéntrico, el hospital consta de una población de referencia de 400.000 habitantes y más de 1200 camas, además de ser el hospital de referencia pediátrica de toda la comunidad autónoma de Aragón (España), por lo que consideramos que los resultados podrían ser potencialmente extrapolables. Finalmente, el Servicio de Farmacia del hospital dispone de una dilatada experiencia en la monitorización farmacocinética de vancomicina en adultos y ello ha facilitado su instauración posterior en pediatría.

## **CONCLUSIONES**

Aunque hay una alta adherencia al protocolo de dosificación de vancomicina en nuestro centro, las dosis recomendadas del fármaco resultan insuficientes en la mayoría de los casos para lograr las concentraciones objetivo en nuestra muestra representativa de pacientes pediátricos. Esto supone la necesidad de un aumento cercano al 25% de la dosis inicial y de un retraso de dos días en la consecución de los objetivos farmacocinéticos. Parece necesario valorar un cambio en el método de monitorización farmacocinética y/o de las pautas posológicas para optimizar el tratamiento en esta población que presenta ciertas particularidades en la cinética de la vancomicina.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Wilhelm MP. Vancomycin. *Mayo Clin Proc.* 1991 Nov;66(11):1165–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1943250/>
2. Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 1;42(Supplement\_1):S35–9. Available from: [http://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement\\_1/S35/275535/The-Pharmacokinetic-and-Pharmacodynamic-Properties](http://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_1/S35/275535/The-Pharmacokinetic-and-Pharmacodynamic-Properties)

3. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatr. Am J Heal Pharm. 2020 May 19;77(11):835–64. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/77/11/835/5810200>
4. Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*. 2017 Jul 1;77(11):1143–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573434/>
5. Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 6;21(1):153. Available from: </pmc/articles/PMC7866743/>
6. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1077–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17048973/>
7. Lee SM, Yang S, Kang S, Chang MJ. Population pharmacokinetics and dose optimization of vancomycin in neonates. *Sci Rep*. 2021 Dec 17;11(1):6168. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33731764/>
8. Dao K, Guidi M, André P, Giannoni E, Basterrechea S, Zhao W, et al. Optimisation of vancomycin exposure in neonates based on the best level of evidence. *Pharmacol Res*. 2020 Apr;154(May):104278. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104278>
9. McNeil JC, Kaplan SL, Vallejo JG. The Influence of the Route of Antibiotic Administration, Methicillin Susceptibility, Vancomycin Duration and Serum Trough Concentration on Outcomes of Pediatric *Staphylococcus aureus* Bacteremic Osteoarticular Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jun 1;36(6):572–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027279/>
10. Fiorito TM, Luther MK, Dennehy PH, LaPlante KL, Matson KL. Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jul 1;37(7):654–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280786/>
11. Sosnin N, Curtis N, Cranswick N, Chiletto R, Gwee A. Vancomycin is commonly under-dosed in critically ill children and neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Nov 30;85(11):2591–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14084>
12. Padari H, Oselin K, Tasa T, Metsvaht T, Lõivukene K, Lutsar I. Coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target? *BMC Pediatr*. 2016 Dec 8;16(1):206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931193/>
13. Villena R, González CA, Nalegach ME, Vásquez A, Villareal M, Drago M.

- Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. *Rev Chil infectología*. 2014 Jun;31(3):249–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146197/>
14. Kufel WD, Seabury RW, Mogle BT, Beccari M V., Probst LA, Steele JM. Readiness to implement vancomycin monitoring based on area under the concentration–time curve: A cross-sectional survey of a national health consortium. *Am J Heal Pharm*. 2019 Jun 3;76(12):889–94. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/76/12/889/5486521>
  15. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan 1;3(1):5–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598998/>
  16. Young TE, Mangum B. *Neofax: [manual de drogas neonatológicas]*. 2006;
  17. Metz J, Oehler P, Burggraf M, Burdach S, Behrends U, Rieber N. Improvement of Guideline Adherence After the Implementation of an Antibiotic Stewardship Program in a Secondary Care Pediatric Hospital. *Front Pediatr*. 2019 Nov 13;7:478. Available from: </pmc/articles/PMC6865353/>
  18. Hamad A, Cavell G, Hinton J, Wade P, Whittlesea C. A pre-postintervention study to evaluate the impact of dose calculators on the accuracy of gentamicin and vancomycin initial doses. *BMJ Open*. 2015 Jun 4;5(6):e006610–e006610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044758/>
  19. Reilly AM, Ding MX, Rower JE, Kiser TH. The Effectiveness of a Vancomycin Dosing Guideline in the Neonatal Intensive Care Unit for Achieving Goal Therapeutic Trough Concentrations. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jul;59(7):997–1005. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1392>
  20. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768475/>
  21. Akunne OO, Mugabo P, Argent AC. Pharmacokinetics of Vancomycin in Critically Ill Children: A Systematic Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022 Jan 8;47(1):31–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34750740/>
  22. Maloni TM, Belucci TR, Malagutti SR, Furtado GHC. Describing vancomycin serum levels in pediatric intensive care unit (ICU) patients: are expected goals being met. *BMC Pediatr*. 2019 Dec 18;19(1):240. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319831/>
  23. Van Der Heggen T, Buyle FM, Claus B, Somers A, Schelstraete P, De Paepe P, et al. Vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices: guidelines versus real-life. *Int J Clin Pharm*. 2021 Oct 28;43(5):1394–403. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01266-7>
  24. Chen Y, Wu D, Dong M, Zhu Y, Lu J, Li X, et al. Population

- pharmacokinetics of vancomycin and AUC-guided dosing in Chinese neonates and young infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jul 30;74(7):921–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-018-2454-0>
25. Kishk OA, Lardieri AB, Heil EL, Morgan JA. Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017 Jan 1;22(1):41–7. Available from: [/pmc/articles/PMC5341531/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28562258/)
  26. Miloslavsky M, Galler MF, Moawad I, Actis J, Cummings BM, El Saleeby CM. The Impact of Pediatric-Specific Vancomycin Dosing Guidelines: A Quality Improvement Initiative. *Pediatrics*. 2017 Jun 1;139(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28562258/>
  27. Niwa T, Yasue M, Harada S, Yamada Y, Otsubo M, Yamada M, et al. Comparison of single trough-based area under the concentration–time curve versus trough concentration for the incidence of vancomycin-associated nephrotoxicity. *J Infect Chemother*. 2022 Jul;28(7):923–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379525/>
  28. Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, van Guilder M, et al. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb 1;62(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203493/>
  29. Lodise TP, Rosenkranz SL, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos MJ, et al. The Emperor’s New Clothes: PRospective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 10;70(8):1536–45. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/70/8/1536/5510260>
  30. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov 2;47(11):1181–247. Available from: [/pmc/articles/PMC8486643/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379525/)

**Tabla 1.** Características basales de los participantes según rango etario.

	Neonatos			Bebés	Niños y adolescentes	p- valor
	≤29 EPM	30-36 EPM	37-44 EPM	29 días ≤ 23 meses	2-18 años	
Número de pacientes (n (% del total))	25 (11,1%)	40 (17,8%)	43 (19,1%)	49 (21,8%)	68 (30,2%)	<b>&lt;0,001</b>
Sexo masculino	19 (76,0%)	32 (80,0%)	29 (67,4%)	26 (53,0%)	27 (39,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Edad cronológica (en semanas)	1,6 [1,3-2,0]	1,7 [1,0-2,3]	1,1 [0,9-2,0]	10,9 [7,0-36,6]	409,8 [186,2-616,1]	-
Creatinina sérica <sup>§</sup> (en mg/dL)	0,71 [0,54-1,12]	0,53 [0,40-0,71]	0,36 [0,25-0,68]	0,22 [0,16-0,28]	0,41 [0,28-0,47]	<b>&lt;0,001</b>
PCR sérica (en mg/dL)	1,74 [1,01-3,19]	2,59 [1,31-6,46]	2,48 [1,20-4,79]	5,62 [1,52-11,99]	7,43 [1,34-15,45]	<b>0,001</b>
Procalcitonina sérica (en ng/mL)	1,55 [0,92-3,41]	2,07 [0,52-5,57]	0,45 [0,15-1,36]	0,94 [0,29-4,96]	0,89 [0,13-9,91]	<b>0,025</b>

Los datos se muestran como: n (porcentaje de cada columna), media ( $\pm$  desviación estándar) o mediana [Q1-Q3].

Se muestra p-valor para las comparaciones entre todos los grupos etarios.

<sup>§</sup>p-valor=0,01 para la comparación entre neonatos de ≤29 EPM vs 30-36 EPM vs 37-44 EPM.

EPM: edad postmenstrual; PCR: proteína C reactiva.



**Tabla 2.** Indicaciones del tratamiento con vancomicina según grupo etario.

		Neonatos			Bebés	Niños y adolescentes	Total (n=225)
		≤29 EPM (n=25)	30-36 EPM (n=40)	37-44 EPM (n=43)	29 días ≤ 23 meses (n=49)	2-18 años (n=68)	
Fiebre de origen desconocido*		2 (8,0%)	5 (12,5%)	19 (44,2%)	21 (42,9%)	19 (27,5%)	66 (29,3%)
Infección grave <sup>§</sup>	Endocarditis	-	-	-	-	2 (2,9%)	2 (0,9%)
	Meningitis	-	1 (2,5%)	1 (2,3%)	6 (12,2%)	13 (18,8%)	21 (9,3%)
	Neumonía	-	-	2 (4,7%)	2 (4,1%)	10 (14,5%)	14 (6,2%)
	Sepsis o sospecha	14 (56,0%)	28 (70,0%)	12 (27,9%)	14 (28,6%)	8 (11,6%)	76 (33,8%)
Infección leve	Artritis séptica	-	-	-	-	1 (1,4%)	1 (0,4%)
	Bacteriemia	7 (28,0%)	1 (2,5%)	4 (9,3%)	5 (10,2%)	3 (4,3%)	20 (8,9%)
	Celulitis	-	1 (2,5%)	-	1 (2,0%)	-	2 (0,9%)
	Herida quirúrgica	-	1 (2,5%)	2 (4,7%)	-	7 (10,1%)	10 (4,4%)
	ITU / Pielonefritis	-	-	1 (2,3%)	-	1 (1,4%)	2 (0,9%)
	Neutropenia febril	-	-	-	-	2 (2,9%)	2 (0,9%)
	Pericondritis	-	-	-	-	1 (1,4%)	1 (0,4%)
	Peritonitis y/o enterocolitis	2 (8,0%)	3 (7,5%)	2 (4,7%)	-	1 (1,4%)	8 (3,6%)
	Sinusitis	-	-	-	-	1 (1,4%)	1 (0,4%)

Los datos se muestran como: n (porcentaje de cada columna).

<sup>§</sup>p-valor 0,028 para infecciones graves entre todos los grupos etarios.

EPM: edad postmenstrual.

n= 1 con infección mixta: meningitis + sepsis.

**Tabla 3.** Datos de adherencia al protocolo y monitorización farmacocinética

	Neonatos			Bebés	Niños y adolescentes	Total (n=225)	p- valor
	≤29 EPM (n=25)	30-36 EPM (n=40)	37-44 EPM (n=43)	29 días ≤ 23 meses (n=49)	2-18 años (n=68)		
Días de tratamiento	5,0 [4,0-14,0]	5,0 [3,0-7,0]	3,0 [2,0-6,0]	6,0 [3,0-9,8]	7,0 [3,3-9,8]	5,0 [3,0-8,0]	0,224
Pacientes que cumplen protocolo	22 (88,0%)	37 (92,5%)	42 (97,7%)	47 (96,9%)	63 (92,6%)	211 (93,7%)	<b>0,036</b>
Pacientes en rango terapéutico en la 1ª determinación	5 (20,0%)	12 (30,0%)	10 (23,3%)	13 (26,5%)	7 (10,3%)	47 (20,9%)	0,171
Pacientes en rango terapéutico tras MFT	17 (68,0%)	28 (70,0%)	33 (76,7%)	48 (97,9%)	58 (85,3%)	184 (81,7%)	0,445
Número de ajustes posológicos hasta llegar al rango terapéutico	2,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-2,0]	<b>0,003</b>
Días hasta llegar al rango terapéutico tras MFC	4,0 [2,0-5,0]	3,5 [2,0-4,0]	2,0 [1,0-4,0]	2,0 [1,0-3,0]	3,0 [2,0-5,3]	2,0 [1,0-4,0]	<b>0,033</b>

*Los datos se muestran como: n (porcentaje de cada columna), media (± desviación estándar) o mediana [Q1-Q3].*

*Se muestra p-valor para las comparaciones entre todos los grupos etarios.*

*EPM: edad postmenstrual; MFC: monitorización farmacocinética.*

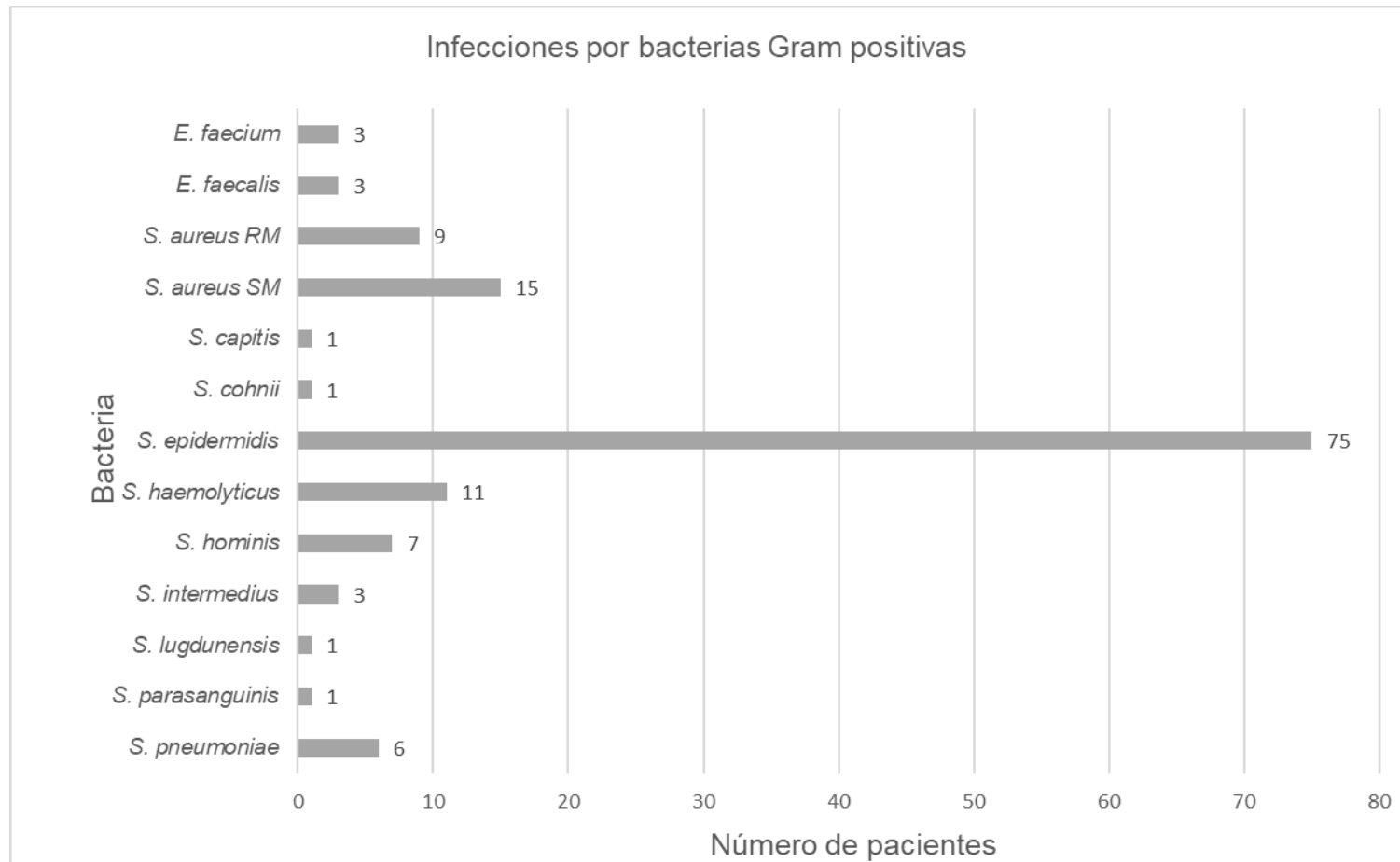
**Tabla 4.** Perfil de seguridad del fármaco acorde al grupo etario.

	Neonatos			Bebés	Niños y adolescentes	Total (n=225)
	≤29 EPM (n=25)	30-36 EPM (n=40)	37-44 EPM (n=43)	29 días ≤ 23 meses (n=49)	2-18 años (n=68)	
Nefrotoxicidad	2 (8,0%)	1 (2,5%)	2 (4,7%)	6 (12,2%)	2 (2,9%)	13 (5,8%)
Neutropenia	0 (0%)	0 (0%)	3 (6,9%)	3 (6,1%)	3 (4,4%)	9 (4,0%)
Síndrome del hombre rojo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)	1 (0,4%)

*Los datos se muestran como n (porcentaje de cada columna).*

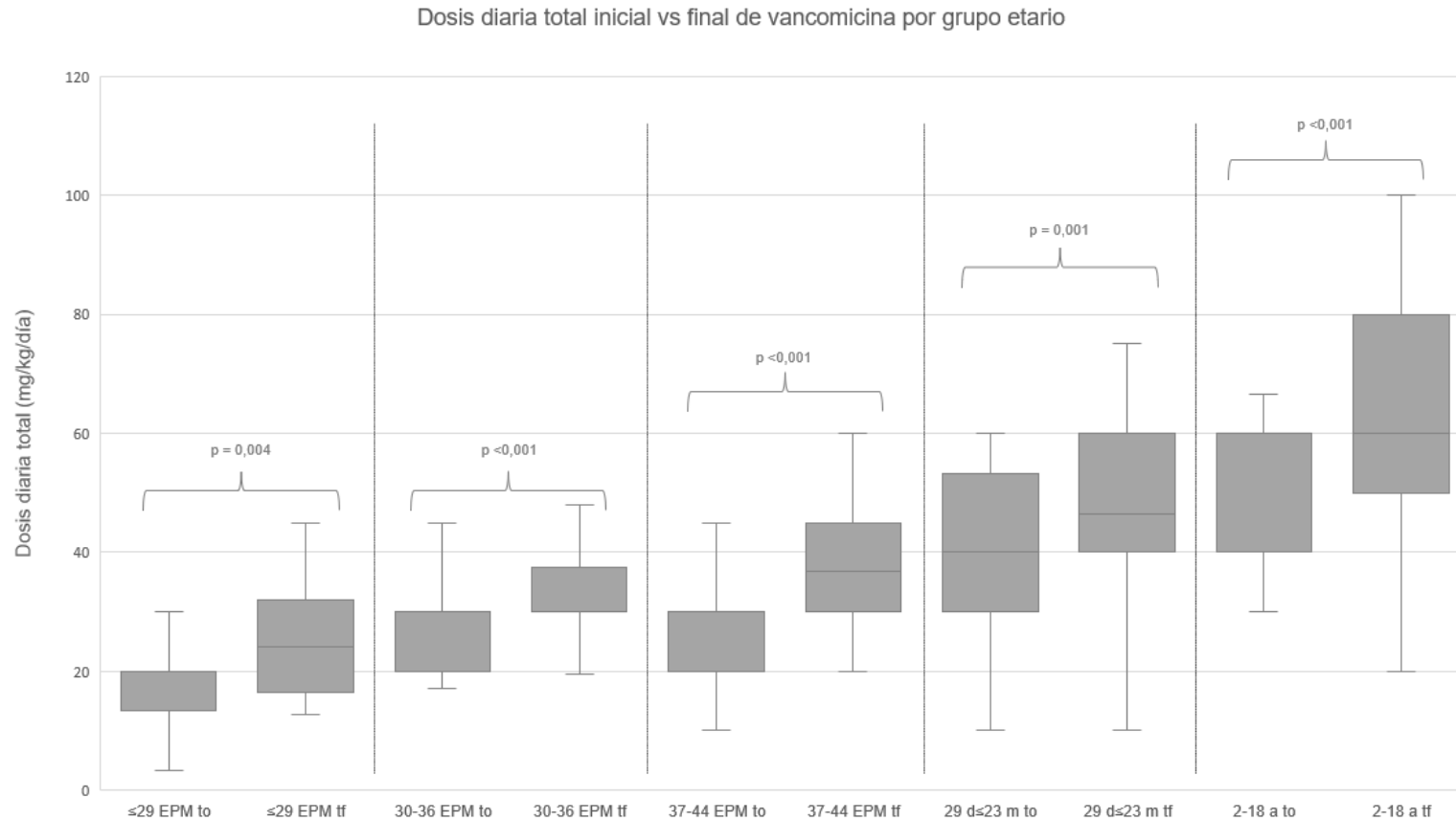
*EPM: edad postmenstrual.*

**Figura 1.** Bacterias Gram positivas aisladas en cultivos microbiológicos.



\*RM: resistente a meticilina; SR: sensible a meticilina.

**Figura 2.** Comparación entre dosis inicial recomendada por protocolo y dosis diaria total finalmente necesaria para alcanzar concentraciones de vancomicina en rango terapéutico según grupo etario.



Se muestran los datos de  $n=184$  participantes que lograron alcanzar rango terapéutico durante la monitorización farmacocinética.  $N=17$  entre  $\leq 29$  EPM,  $n=28$  entre 30-36 EPM,  $n=33$  entre 37-44 EPM,  $n=48$  entre  $29d \leq 23m$ ,  $n=58$  entre 2-18a. Se muestra p-valor para los diferentes grupos etarios en distinto tiempo. A: años; EPM: edad postmenstrual; m: meses; tf: tiempo en el que la concentración de vancomicina se encuentra en rango terapéutico; to: tiempo en el que se determina la primera concentración de vancomicina.

## ANEXO I

### Protocolo de dosificación de vancomicina Endovenosa en pacientes pediátricos del Hospital Universitario Miguel Servet

#### **Función renal normal neonatos/pediatría:**

##### Dosis de inicio:

- Infecciones leves (bacteriemia y otras): 10mg/kg/dosis
- Infecciones graves (meningitis, osteomielitis, endocarditis, neumonía y sepsis): 15mg/kg/dosis

##### Posología de inicio:

EPM: edad postmenstrual (gestacional+cronológica)	Edad del Niño (cronológica)	Intervalo de administración (10 a 15mg/kg cada)
≤ 29 EPM	0-28 días de vida	18 h
	>28 días	12 h
30-36 EPM	0-14 días	12 h
	> 14 días	8 h
37-44 EPM	0-7 días	12 h
	>7 días	8 h
≥ 45 EPM	Edad pediátrica	6 h

La dosis debe basarse en el **PESO REAL**

#### **Insuficiencia renal neonatos/pediatría:**

El ajuste se realizará en función del aclaramiento de creatinina bien mediante ajuste de la dosis o del intervalo de administración.

Cálculo del aclaramiento de creatinina: según edad y creatinina. Cálculo aproximado:

$$FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Longitud (cm)} \times \text{Constante K}}{\text{Creatinina en sangre}}$$

- Cr en mg/dL. Cr (mmol/l) x 0,0112 = Cr (mg/dl)
- Longitud = talla en cm
- K= 0,33 en RNPT y 0,45 en RNT