

Dosis de carga de vancomicina en una unidad de cuidados intensivos neonatales: experiencia con monitorización de niveles plasmáticos

Vancomycin loading dose in a neonatal intensive care unit: experience with therapeutic drug monitoring

Camila Cabrera Díaz^{a,e}, Claudio González Muñoz^{b,e}, Giannina Izquierdo Copiz^{a,c,d}

^aServicio de Neonatología, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

^bUnidad de Farmacia Clínica, Unidad de Paciente Crítico, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

^cCentro de Investigación Clínica Avanzada (CICA) Hospital Exequiel González Cortés, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^dUnidad de Infectología, Servicio de Pediatría, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

^eQuímico Farmacéutico.

Recibido el 24 de abril de 2025; aceptado el 18 de julio de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El uso de dosis de carga de vancomicina en neonatos es controversial. Aunque mejora la probabilidad de alcanzar concentraciones terapéuticas tempranas, persisten esquemas que no la incorporan debido a la limitada evidencia disponible en esta población tan vulnerable y heterogénea.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Estudio retrospectivo en una UCIN de alta complejidad con 52 neonatos, mayoritariamente prematuros extremos. El 86% alcanzó el objetivo farmacocinético/farmacodinámico con dosis de carga de vancomicina, sin aumento significativo de toxicidad. Un 19,2% presentó concentraciones plasmáticas supraterapéuticas, que fue asociado a la presencia de falla renal previo al inicio del tratamiento. El estudio aporta evidencia sobre la seguridad de esta estrategia en neonatos, reforzando su utilidad clínica con adecuada monitorización plasmática e interpretación terapéutica individualizada.

Resumen

Vancomicina es un antimicrobiano ampliamente utilizado en recién nacidos (RN) hospitalizados, existiendo distintos esquemas de dosificación que recomiendan o no el uso de dosis de carga, dependiendo de edad gestacional (EG), peso y función renal. **Objetivo:** Evaluar el uso de niveles plasmáticos tras dosis de carga de vancomicina y su impacto en el logro del objetivo área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima (ABC/CIM) en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Pacientes y Método: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en RN hospitalizados entre diciembre 2022 y diciembre 2023, en una UCIN de alta complejidad. Se incluyeron todos los RN con indicación de vancomicina empírico/dirigido y que recibieron dosis de carga con monitorización de

Palabras clave:

Vancomicina;
Dosis de Carga;
Farmacocinética;
Recién Nacidos

concentraciones plasmáticas (Cp) basales, según protocolo local. Se registraron datos demográficos y clínicos. Se consideró falla renal al aumento de creatinina en 0,3 mg/dl en 48 horas y débito urinario ≤ 1 ml/kg/día. Se utilizó el programa PrecisePK® para estimar parámetros farmacocinéticos y el área bajo la curva (ABC). **Resultados:** Se analizaron 52 Cp de vancomicina, de las cuales el 73,1% alcanzaron valores óptimos entre 10-20 mcg/ml, 19,2% Cp resultaron supraterapéuticas (> 20 mcg/ml) y 86% de los pacientes alcanzaron un ABC entre 400-600 mg/L. El principal factor de riesgo para Cp supraterapéuticas fue la falla renal previo al tratamiento ($p = 0,001$). **Conclusiones:** La dosis de carga de vancomicina logra ABC óptimo en un 86% de los casos. Se sugiere monitorizar la Cp basal después de la dosis de carga especialmente en aquellos pacientes con falla renal.

Abstract

Vancomycin is an antimicrobial widely used in hospitalized newborns (NB), with different dosing schedules that may or may not recommend the use of loading doses, depending on gestational age (GA), weight, and renal function. **Objective:** To evaluate the use of plasma levels after a vancomycin loading dose and its impact on achieving the target area under the curve/minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) in a neonatal intensive care unit (NICU). **Patients and Method:** Retrospective, descriptive, and observational study in NBs hospitalized between December 2022 and December 2023, in a high-complexity NICU. All NBs with empiric/targeted vancomycin indication were included, who received loading doses with baseline plasma concentration (Pc) monitoring, according to local protocol. Demographic and clinical data were recorded. Renal failure was considered when creatinine increased by 0.3 mg/dl in 48 hours and/or urinary output ≤ 1 ml/kg/day. The PrecisePK® software was used to estimate pharmacokinetic parameters and the AUC. **Results:** 52 vancomycin Pc samples were analyzed, of which 73.1% reached optimal values between 10-20 mcg/ml, 19.2% Pc samples were suprathereapeutic (> 20 mcg/ml), and 86% of patients achieved an AUC between 400-600 mg/L. The main risk factor for suprathereapeutic Pc was renal failure before treatment ($p = 0.001$). **Conclusions:** This study indicates that the loading dose of vancomycin achieves optimal AUC in 86% of cases. It is recommended to closely monitor with basal Pc following the administration of a loading dose, particularly in patients with renal failure.

Keywords:

Vancomycin;
Loading Dose;
Pharmacokinetics;
Newborns

Introducción

Los antibióticos son ampliamente utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)¹, incluyendo a la vancomicina, glicopéptido tricíclico que inhibe la síntesis de la pared celular en microorganismos Gram positivos², con una distribución influenciada por el agua corporal total y una eliminación principalmente renal^{2,3}. Dentro de sus efectos adversos se describe la nefro y ototoxicidad, que aumentan con concentraciones plasmáticas (Cp) elevadas y el uso prolongado de otros fármacos con el mismo perfil de toxicidad²⁻⁴.

El objetivo farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de la vancomicina es alcanzar un área bajo la curva sobre la concentración inhibitoria mínima (ABC/CIM) entre 400-600 mg*h/L, un parámetro definido en estudios en adultos con infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SAMR) y extrapolado a neonatos que comúnmente cursan infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCoN)^{3,5}. Sin embargo, recientes investigaciones para SCoN, sugieren que un ABC/CIM entre 240-480 mg*h/L podría ser suficiente para la eficacia clínica en neonatos, aunque

aún no hay consenso sobre modificar los parámetros FC buscados⁶.

La FC de vancomicina en recién nacidos (RN) es variable debido a diferencias en el peso, maduración y función de órganos blanco, lo que complica la optimización de su dosificación⁷⁻¹¹. En la literatura existen distintos esquemas de dosificación^{12,13} y modelos FC^{5,14} para RN que consideran variables como peso, edad gestacional (EG), edad gestacional corregida (EGC) y creatinina sérica (Cr) como marcador de función renal.

La eficacia y seguridad de la dosis de carga en neonatología sigue siendo controversial, en comparación a pacientes pediátricos y adultos en donde está establecida^{2,4}. Esto se debe a la limitada evidencia clínica por las complicaciones éticas y prácticas dificultando la recopilación de datos, además de la maduración renal y la variabilidad en el volumen de distribución⁵.

Un metaanálisis reciente en población neonatal evidenció que, al emplear dosis de carga, la probabilidad de alcanzar niveles óptimos en el primer día de tratamiento con vancomicina aumenta del 43% al 89%, especialmente en neonatos menores de 29 semanas de EG, lo que se relaciona a mejores resultados clínicos,

mediante una reducción de los días totales de tratamiento de 10 a 5 días¹⁵.

Dado que la dosificación de vancomicina en RN sigue siendo un desafío clínico, este estudio tiene como objetivo evaluar el uso de niveles plasmáticos tras dosis de carga de vancomicina y su impacto en el logro del objetivo ABC/CIM en una UCIN.

Pacientes y Método

Estudio observacional retrospectivo y descriptivo, desarrollado entre diciembre de 2022 y diciembre de 2023 en la UCIN de alta complejidad del Hospital Barros Luco Trudeau.

Se incluyó a todos los pacientes que recibieron tratamiento empírico o dirigido con vancomicina e iniciaron con dosis de carga según tabla 1 (a)¹⁰ y 1 (b)¹⁶ dependiendo de la función renal, infundida en 60 mi-

nutos, con control de Cp basal previo a quinta dosis en ambos casos. Se realizó una capacitación sistemática al personal para el correcto registro de horario de administración y toma de muestra de Cp de vancomicina.

Se consideró falla renal previa, durante o posterior al tratamiento el aumento de Cr en 0,3 mg/dl del basal en 48 h y débito urinario (DU) en 12 o 24 h ≤ 1 ml/kg/día¹⁷.

Las concentraciones plasmáticas (Cp) de vancomicina se determinaron en el laboratorio de bioquímica del hospital mediante un inmunoensayo enzimático de micropartículas con detección quimioluminiscente, utilizando el equipo Cobas 501®, siguiendo las especificaciones del fabricante y empleando controles de calidad internos para garantizar la precisión de los resultados.

Se excluyeron los pacientes que tuvieron Cp fuera del tiempo establecido y las Cp tomadas para ajuste o control, desde la segunda muestra.

Tabla 1a. Dosificación de vancomicina según edad postnatal y peso en pacientes sin falla renal¹⁰

Edad postnatal (días)	Peso (g)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo (horas)
≤ 7	≤ 700	16	5	8
	700 – 1.000	16	7	8
	1.001 – 1.500	16	9	8
	1.501 – 2.500	16	10	6
	≥ 2.501	16	12	6
8 – 14	≤ 700	20	7	8
	700 – 1.000	20	9	8
	1.001 – 1.500	20	12	8
	1.501 – 2.500	20	10	6
	≥ 2.501	20	12	6
≥ 15	≤ 700	23	8	8
	700 – 1.000	23	14	8
	1.001 – 1.500	23	15	8
	1.501 – 2.500	23	13	6
	≥ 2.501	23	15	6

Tabla 1b. Dosificación de vancomicina según edad gestacional corregida (EGC) y creatinina en pacientes que cursan con falla renal¹⁶

≤ 28 semanas			> 28 semanas		
Dosis de carga: 20 mg/kg (velocidad de infusión 2 horas)					
Creatinina sérica (mg/dL)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo (horas)	Creatinina sérica (mg/dL)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo (horas)
< 0,5	15	12	< 0,7	15	12
0,5 – 0,7	20	24	0,7 – 0,9	20	24
0,8 – 1	15	24	1 – 1,2	15	24
1,1 – 1,4	10	24	1,3 – 1,6	10	24
> 1,4	15	48	> 1,6	15	48

Se recolectaron variables antropométricas desde la ficha clínica, incluyendo EG, peso y talla. Los datos microbiológicos se obtuvieron de la base de datos del laboratorio de microbiología del Hospital. La CIM utilizada para los análisis FC fue de 1 mcg/ml considerando tratamiento empírico.

Al momento de la toma de muestra de Cp se consideraron variables como el peso, la EGC, Cr y la diuresis en 24 h que se obtuvo del peso pañal (ml/24 h), asumiendo densidad urinaria de 1 mg/ml. Débito urinario (DU) se definió como la diuresis expresada en ml/kg/24 h, y el clearance de creatinina se obtuvo mediante la ecuación de Schwartz modificado ($ClCr = k \times \text{talla (cm)}/Cr \text{ (mg/dl)}$)¹⁷. Si alguna de las variables no fue medida el día de la toma de la Cp, se utilizó el último valor medido.

Se consideró el uso concomitante de aminoglucósidos (amikacina) durante el tiempo de tratamiento con vancomicina.

Se evaluó la aparición de eventos adversos como síndrome de hombre rojo mediante observación directa de pacientes y falla renal con control de Cr al quinto día post término del tratamiento con vancomicina.

Análisis farmacocinético

Para la estimación de parámetros FC se utilizó el software Precise PK® con el modelo de Frymoyer, en donde la población utilizada tenía una mediana y rango intercuartil de EGC de 39 semanas (32-42) y peso de 2,9 kg (1,6-3,7), respectivamente^{4,8}.

Se consideró rango terapéutico Cp entre 10-20 mcg/ml y ABC/CIM entre 400-600 mg *h/L².

Se ingresaron los datos demográficos y clínicos de los RN al software y se obtuvo ABC_{0-24h} ($ABC_{0-24h} = (24 \times \text{dosis en mg})/(Cl)$) y los parámetros FC poblacionales: Volumen de distribución ($Vd = 0,6 \times \text{peso}$), Clearance del medicamento ($Cl = 0,345 \times ((\text{peso}/2,9) \times 0,75) \times Fmat \times (1/Cr) \times 0,267$), siendo $Fmat = 1/(1 + (EGC/34,8) - 4,53)$ una función de la maduración sigmoidea, Constante de eliminación ($Ke = Cl/Vd$), tiempo de vida media ($t_{1/2} = \ln(2)/ke$).

Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados en una base de datos en Microsoft® Excel, asegurando la confidencialidad de los pacientes. El análisis estadístico se realizó en STATA® v.17, con las siguientes estrategias:

- Variables continuas: Se evaluó la distribución mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos con distribución no normal fueron expresados como mediana y rango intercuartil (p25-p75). La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de t de Student o prueba de Mann-Whitney, según correspondiera.

- Variables categóricas: Se expresan como frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba de independencia de χ^2 o la prueba exacta de Fisher.
- Test de proporciones mediante χ^2 : Se aplicó para identificar factores asociados a concentraciones plasmáticas supraterapéuticas (≥ 20 mcg/mL), considerando un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Ética

Este estudio contó con la aprobación del Comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur.

Resultados

Durante el período del estudio 63 RN recibieron vancomicina como tratamiento empírico o dirigido y con medición de Cp en la UCIN del HBLT, de los cuales 52 fueron elegibles, excluyéndose 11 RN debido a que el horario de toma de muestra fue fuera del protocolo establecido. Las características de los RN incluidos se muestran en la tabla 2.

De los 52 pacientes el 53,8% fue de género masculino, con mediana de EG de 28 semanas (26-33) y peso de nacimiento 997 gramos (722-1.308), de este grupo el 55,7% fueron RN de pretermino (RNPT) menor o igual a 28 semanas.

La mediana de dosis de carga de vancomicina fue 19 mg/kg (15,9-20,8) y la dosis de mantención fue 9,9 mg/kg/dosis (8,8-12). El tiempo total de tratamiento tuvo una mediana 8 días (6-11).

En cuanto a los días de vida al inicio de tratamiento fue una mediana de 10 días con gran variación en el rango intercuartil entre 8-19 días, dispersión que se repite tanto con la EGC con mediana de 29 semanas (28-36) y el peso al iniciar el tratamiento con una mediana de 1.207 g (922-2.073).

Del total de pacientes, 52 recibió tratamiento dirigido, de los cuales 25 fueron SCoN y 2 con *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS), siendo estos últimos ajustados a cloxacilina cuando se tuvo el resultado del cultivo.

Veintiocho RN (55,1%) del total de la muestra recibieron tratamiento concomitante con amikacina a lo largo del curso analizado.

Concentraciones plasmáticas

Se analizaron 52 Cp con una mediana de 13,1 mcg/ml y un rango intercuartil de 9,8-18,3 (figura 1). Del total de muestras analizadas un 73,1% (38) logró Cp entre 10-20 mcg/ml, un 7,7% (4) tuvo Cp subterapéuticas y un 19,2% (10) supraterapéuticas.

De los RN con resultado supraterapéutico, 8 de 10

Tabla 2. Características demográficas, clínicas y de dosificación de vancomicina de los RN hospitalizados en la UCIN del HBLT en el periodo del estudio (n= 52) y sus diferencias en cuanto a obtención de concentraciones plasmáticas

Características	Total (n = 52)		Cp < 20 mcg/ml (n= 42)		Cp ≥ 20 mcg/ml (n= 10)		p
	Nº o mediana	% o RIC	Nº o mediana	% o RIC	Nº o mediana	% o RIC	
Masculino	28	54%	25	60%	3	30%	0,09
EG (sem)	28	26-33	28	26-34	30	28-34	0,86
≤ 28	29	56%	23	55%	6	60%	0,82
PN (g)	997	772-1308	1000	750-1314	875	704-1000	0,28
ECG inicio tratamiento (sem)	29	28-36	29	28-36	30	28-34	0,68
Peso inicio vancomicina (g)	1207	923-2072	1207	950-2084	1190	913-1500	0,64
Cr inicio vancomicina (mg/dL)	0,4	0,24-0,58	0,35	0,24-0,57	0,55	0,44-0,79	0,04
DU (ml/kg/día)	4,1	3,4-4,8	3,9	3,4-4,5	4,1	3,4-4,8	0,98

EG: Edad gestacional, PN: Peso de nacimiento; EGC: Edad gestacional corregida; Cr: Creatinina; DU: Débito urinario, sem: semanas; g: gramos.

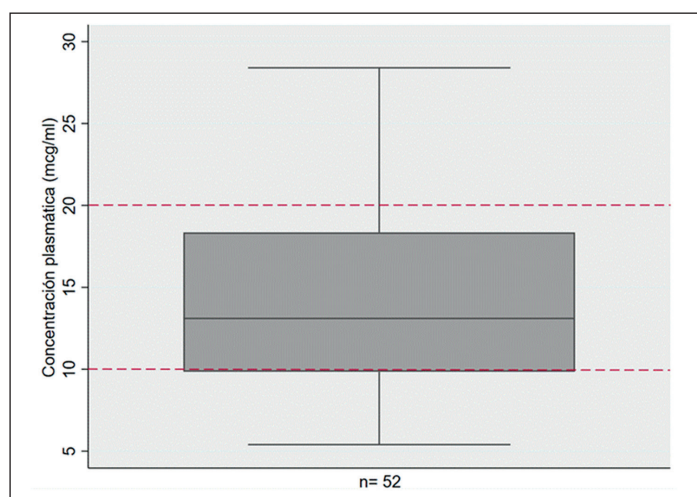


Figura 1. Gráfico de caja y bigotes de distribución de las Cp obtenidas y rango terapéutico buscado (10-20 mcg/ml) (n = 52).

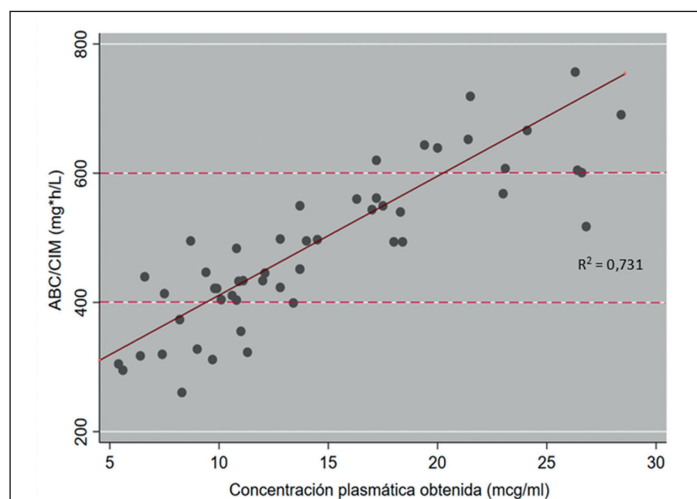


Figura 2. Gráfico de relación entre área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima (ABC/CIM) versus concentración plasmática (Cp) obtenida de vancomicina.

no iniciaron el tratamiento ajustado por falla renal, de los cuales, la mediana de Cr fue 0,95 mg/dl con rango intercuartil entre 0,79-1,51, mientras que el DU fue 1,12 ml/kg/hora (0,88-1,5). Este grupo de pacientes tenía una EGC de 28 semanas (25-29 semanas) y un peso de trabajo de 949 gramos (760-1.000), 9 de estos pacientes eran RNPT menores a 28 semanas al momento de iniciar el tratamiento con vancomicina.

Se analizaron variables clínicas y de laboratorio según las Cp, diferenciando entre ≤ 20 mcg/ml y > 20 mcg/ml. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, excepto en creatinina sérica al inicio del tratamiento que fue significativamente mayor en el grupo con Cp supraterapéuticas con $p = 0,04$ (tabla 2).

Relación ABC y Cp

Mediante el programa PrecisePK® se obtuvo del total de pacientes un 86% (45 pacientes) que estaban dentro del rango terapéutico buscado de 400-600 mcg/ml, mientras que un 14% (7 pacientes) se encontró sobre el rango buscado que se asoció a Cp supraterapéuticas.

Se calculó la mediana de parámetros FC individuales de la muestra, en donde se obtuvo $V_d = 0,7$ L, $Cl = 0,08$ L/h, $k_e = 0,112$ 1/h, $t_{1/2} = 6,1$ h y ABC_{0-24}/CIM fue de 467,6 mg*h/L (407,4-560,7 mg*h/L).

Se observó una relación lineal positiva entre el ABC y la Cp obtenida con $r^2 = 0,731$. La Cp basal entre 7 y 18 mcg/ml tiene una alta probabilidad de alcanzar el objetivo de FC/FD buscado 400-600 mg*h/L (figura 2).

En cuanto a la relación de factores de riesgo con la obtención de Cp supraterapéuticas mediante test de proporciones la falla renal se asoció significativamente (70% vs. 17%, $p < 0,001$). No se observaron asociaciones significativas con otras variables clínicas como peso, EGC o uso de amikacina (tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo para obtener Cp supratrapéuticos asociado al uso de la dosis de carga de vancomicina

Variable	Cp < 20 mcg/ml (n = 42)	Cp ≥ 20 mcg/ml (n = 10)	p
Peso menor de 1.500 g	27 (64%)	7 (70%)	0,733
ECG menor de 32 semanas	26 (62%)	7 (70%)	0,633
Falla renal	7 (17%)	7 (70%)	0,001
Uso concomitante de aminoglucósidos	22 (52%)	8 (80%)	0,112

EGC: Edad gestacional corregida; Cp: Concentración plasmática y valor p < 0,05.

Seguridad

Ninguno de los pacientes del estudio presentó síndrome de hombre rojo posterior a la administración de vancomicina.

La mediana de Cr en el quinto día posterior al término del tratamiento con vancomicina en 43 pacientes (82,7% de la muestra total) fue de 0,3 mg/dl (0,12 – 0,5), por lo tanto, ninguno presentó falla renal al finalizar el antibiótico.

No se pudo realizar seguimiento a toda la muestra debido a que 9 pacientes fallecieron durante el tratamiento con vancomicina, el 100% de estos pacientes fueron prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional, los cuales fallecieron por complicaciones asociadas a esto.

Discusión

El uso de dosis de carga de vancomicina en neonatos ha demostrado ser una estrategia eficaz para alcanzar Cp óptimas en un 73,1% de los casos. Sin embargo, al evaluar los objetivos FC/FD establecidos, los resultados mejoran, alcanzando valores adecuados de ABC/CIM en el 86% de los casos.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de la dosis de carga en neonatología, dado que los esquemas convencionales sin esta estrategia no logran alcanzar los objetivos terapéuticos en un 50% de los casos⁷. Esto es particularmente relevante en el contexto de la sepsis tardía, una de las principales causas de morbilidad en UCIN, que afecta especialmente a los RNPT debido a la inmadurez inmunológica y de barreras como la piel, propia de esta población. Se ha documentado que al menos un 10% de los neonatos hospitalizados en UCIN reciben vancomicina en algún momento de su hospitalización⁵⁻⁹.

En la literatura nacional, el estudio de Khlan et al. demostró que solo el 47% de los neonatos alcanzaron el objetivo terapéutico de ABC_{0-24h}/CIM, mientras que el 38% presentó concentraciones subterapéuticas⁷. Esto sugiere que la optimización de la dosificación es

un desafío en esta población y que los modelos actuales deben considerar variables como peso, EGC y función renal para mejorar la precisión.

Los resultados del estudio de Khlan et al. difieren, principalmente debido a la dosis utilizada, la cual varía significativamente respecto a este estudio, ya que no incluye una dosis de carga, presenta intervalos de hasta 18 h y no considera el peso solo la EG.

En poblaciones pediátricas² y adultas¹⁸, la dosis de carga ha demostrado mejorar los desenlaces clínicos al reducir la mortalidad y las complicaciones asociadas a la infección, permitiendo alcanzar Cp óptimas y disminuyendo los días totales de tratamiento¹⁸.

Aunque el uso de una dosis inicial más alta podría aumentar el riesgo teórico de toxicidad, especialmente de tipo renal, este riesgo puede mitigarse con una monitorización adecuada de Cp, con esta herramienta no se observa un aumento significativo en la incidencia de nefrotoxicidad^{18,19}. Este beneficio también ha sido documentado en neonatos, especialmente en los menores de 29 semanas de EG, donde la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico mejora del 43% al 89%¹⁵.

En la realidad nacional se han propuesto recomendaciones ajustadas para la dosificación de vancomicina en neonatos, como las elaboradas por el Comité Consultivo de Infecciones Neonatales²⁰. Sin embargo, estas guías aún no han incorporado recomendaciones específicas para pacientes con insuficiencia renal, lo que representa una brecha en la optimización del tratamiento²⁰.

En este estudio pese a que se utilizó esquemas de dosificación ajustados según función renal se encontró un 19,2% de Cp supratrapéuticas y esto a su vez se relaciona con un 14% de la muestra sobre el objetivo FC/FD. Estos resultados se presentaron en pacientes que cursaron falla renal al inicio del tratamiento y en los cuales no se utilizó el esquema de dosificación correcto, debido a la dificultad de establecer de forma precoz este diagnóstico, ya sea basado en creatinina o débito urinario.

Esto se puede explicar por la definición clásica de falla renal utilizada en neonatos (aumento de Cr en

0,3 mg/dl del basal en 48 h y débito urinario (DU) en 12 o 24 h ≤ 1 ml/kg/día) resulta difícil de aplicar en la práctica clínica diaria, especialmente en prematuros extremos, ya que la creatinina en los primeros días de vida refleja en gran parte valores maternos y no siempre representa la función renal real del neonato.

Además, la creatinina sérica no es un marcador confiable y sensible de función renal en esta población, lo que puede haber dificultado una identificación oportuna del deterioro renal.

Otro hallazgo relevante fue la relación entre C_p y ABC. Se observó que C_p desde 7,6 mcg/mL tienen una alta probabilidad de alcanzar un $ABC_{0-24h} > 400$ mg*h/L, lo que coincide con estudios previos en población neonatal y pediátrica¹⁷. Sin embargo, este hallazgo discrepa de lo recomendado en adultos, donde se requieren concentraciones plasmáticas entre 15-20 mcg/mL para alcanzar el objetivo FC/FD en infecciones por SAMR, extrapolado para SCoN².

Un estudio reciente sugiere que C_p de 7 mcg/mL y un ABC_{0-48h} de aproximadamente 240 mg*h/L podrían ser suficientes para lograr la curación clínica en la mayoría de los neonatos²³. No obstante, este umbral aún no ha sido validado de manera concluyente, por lo que, en ausencia de un objetivo distinto, se considera prudente mantener los valores establecidos para SAMR.

Para el cálculo de los parámetros FC/FD se utilizó el modelo FC de Frymoyer, el cual se basó en una población con características distintas a la nuestra, con diferencias en la EG (39 vs 28 semanas) y peso al nacer (2900 g vs 1007 g)^{4,7-9}. Estas discrepancias pueden afectar la precisión de las estimaciones y sugieren la necesidad de desarrollar modelos poblacionales específicos para neonatos en nuestro entorno.

Este modelo se utilizó por tener la disponibilidad de este programa cinético, pero existen otros modelos disponibles en la literatura como Capparelli et al. y Mehrotra et al., los cuales presentan un desempeño superior, con menores imprecisiones de 16,8% y 16,9%, respectivamente²⁵.

El uso de programas cinéticos ofrece múltiples beneficios, especialmente en la optimización de la dosificación permitiendo realizar ajustes de manera individualizada, considerando las particularidades fisiológicas de los neonatos, lo que mejora la eficacia terapéutica y reduce el riesgo de toxicidad. Además, al predecir con mayor precisión las C_p del fármaco, se disminuye la necesidad de extracciones sanguíneas repetidas, lo que es especialmente beneficioso en esta población.

Este estudio presenta limitaciones que deben considerarse al interpretar sus resultados. Como la imposibilidad de evaluar desenlaces clínicos, como la negativización de cultivos o la duración de la hospitalización. Esta limitación dificulta establecer una relación directa

entre la dosificación y la efectividad clínica del tratamiento.

Asimismo, la naturaleza observacional del estudio no permite establecer una relación causal entre la administración de la dosis de carga de vancomicina y los resultados obtenidos. Al basarse en registros clínicos previos, este tipo de diseño conlleva desafíos metodológicos, como la falta de estandarización en la recolección de datos, la posibilidad de sesgos de selección, la pérdida de información y la dificultad para controlar factores de confusión de manera prospectiva.

Para mejorar la calidad de la evidencia y superar estas limitaciones, sería recomendable realizar estudios prospectivos y controlados, como ensayos clínicos aleatorizados, que permitan comparar directamente un grupo que reciba dosis de carga con otro que siga un esquema convencional. Este enfoque favorece una mejor estimación del impacto clínico, reduciendo sesgos y fortaleciendo la validez de los hallazgos.

Otra limitación relevante fue la heterogeneidad de la muestra, ya que se incluyeron neonatos con características clínicas muy diversas, lo que podría haber influido en la variabilidad de la respuesta al tratamiento. Además, la agrupación de pacientes con y sin disfunción renal sin una subclasificación específica puede haber afectado la interpretación de los resultados en este subgrupo, especialmente considerando el impacto que la función renal tiene sobre la FC de la vancomicina.

Dentro de las limitaciones propias de los neonatos se destaca la obtención de muestras sanguíneas, especialmente en prematuros extremos y de bajo peso al nacer, lo que presenta desafíos significativos debido a su limitada volemia. La extracción frecuente de sangre puede conducir a anemia iatrogénica, aumentando la necesidad de transfusiones sanguíneas²³. Para mitigar estos riesgos, es esencial coordinar la toma de muestras con otros procedimientos clínicos, reduciendo así el número de punciones y la manipulación del neonato. En este estudio retrospectivo esto llevó a exclusión de pacientes por C_p extraídas en momentos no adecuados o modificación en los horarios de administración del antibiótico.

Por este motivo, se capacitó al personal de salud en cuanto a la importancia de realizar las extracciones de C_p en los momentos indicados para garantizar la precisión diagnóstica y evitar interpretaciones erróneas, además de utilizar la dosificación correcta según función renal del paciente.

Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de optimizar la dosificación de vancomicina en neonatos mediante la individualización de las dosis en base al peso, EGC y función renal. Además, se sugiere adelantar la monitorización de C_p posterior a la dosis de carga para evitar la acumulación del fármaco y reducir el riesgo de toxicidad.

Dado que las ecuaciones farmacocinéticas utilizadas en este estudio podrían no ser completamente representativas de la población neonatal chilena, especialmente en prematuros extremos, se recomienda desarrollar modelos poblacionales específicos que consideren sus características clínicas y fisiológicas. Asimismo, futuros estudios deberían explorar la relación entre las concentraciones plasmáticas alcanzadas y los desenlaces clínicos, como la negativización de cultivos o el tiempo de tratamiento, con el fin de establecer umbrales de dosificación más precisos. La realización de estudios multicéntricos a nivel nacional permitiría ampliar el tamaño muestral y generar evidencia más robusta y representativa para esta población.

En cuanto a la toma de C_p se propone evaluar micro métodos para la extracción sanguínea, para así poder controlar en los momentos adecuados y que no implique necesariamente asociarlo a otros procedimientos.

Conclusiones

El estudio aporta evidencia relevante sobre la utilidad de la dosis de carga de vancomicina en neonatos, mostrando que es posible alcanzar objetivo FC/FD en un 86% de los casos, se sugiere monitorizar C_p más precoz especialmente en RN con falla renal para evitar toxicidad, ya que estos pacientes presentaron 19,2% de C_p supratrapéuticos. La individualización de la dosis basada en peso, EGC y función renal es esencial, tal como sugieren las guías recientes.

En futuros estudios, podría ser beneficioso implementar modelos FC más avanzados con enfoque Bayesiano, ya que podría reducir el tiempo necesario para alcanzar el objetivo terapéutico y limitar el número de muestras de sangre en RN, en comparación con las ecuaciones FC tradicionales.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente. Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Yadav P, Yadav SK. Progress in diagnosis and treatment of neonatal sepsis: A review article. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022;60(247):318-24. doi: 10.31729/jnma.7324
2. 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 Chilena Infectol.* 2014;31(3):249-53. doi: 10.4067/S0716-10182014000300001
3. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1:S13-24.
4. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-64. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036
5. Frymoyer A, Hersh AL, El-Komy MH, et al. Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6454-61. doi: 10.1128/AAC.03620-14
6. Mejías-Trueba M, Alonso-Moreno M, Gutiérrez-Valencia A, et al. Association between vancomycin pharmacokinetic parameters and clinical and microbiological efficacy in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(11):e0110922. doi: 10.1128/aac.01109-22
7. Klahn A, Martínez JP, Sandoval C. Dosificación empírica de vancomicina en neonatos: relación entre recomendación de dosis iniciales y ABC24/CIM. *Rev Chilena Infectol.* 2020;37(2):99-105. doi: 10.4067/s0716-10182020000200099
8. Tseng SH, Lim CP, Chen Q, et al. Evaluating the relationship between vancomycin trough concentration and 24-hour area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4):e01647-17. doi: 10.1128/AAC.01647-17
9. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(1):30-8. doi: 10.1111/pan.12176
10. Frymoyer A, Stockmann C, Hersh AL, et al. Individualized empiric vancomycin dosing in neonates using a model-based approach. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(2):97-104. doi: 10.1093/jpids/pix109
11. Lestner JM, Hill LF, Heath PT, Sharland M. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. *Curr Opin Infect*

- Dis. 2016;29(3):237-47. doi: 10.1097/QCO.0000000000000263
12. Janssen EJ, Väitalo PA, Allegaert K, et al. Towards rational dosing algorithms for vancomycin in neonates and infants based on population pharmacokinetic modeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(2):1013-21. doi: 10.1128/AAC.01968-15
 13. NeoFax Drug Monograph Summary. In: MICROMEDEX [Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; [consultado el año mes día]; p. 750. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com>
 14. Allegaert K, Flint R, Smits A. Pharmacokinetic modelling and Bayesian estimation-assisted decision tools to optimize vancomycin dosage in neonates. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(9):735-49. doi: 10.1080/17425255.2019.1655540
 15. Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Thomson A, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis to design the first randomized efficacy trial of vancomycin in neonates. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2128-38. doi: 10.1093/jac/dkz158
 16. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2021.
 17. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1839-48. doi: 10.1007/s00467-006-0358-1
 18. Álvarez R, López-Cortés LE, Molina J, et al. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):2601-9. doi: 10.1128/AAC.03147-15
 19. Finch NA, Zasowski EJ. Vancomycin therapeutic guidelines: a review of the evidence and clinical recommendations. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(7):1761-71. doi: 10.1093/jac/dky021
 20. Sandoval C, Aravena M, Cofré F, et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas en la más reciente evidencia. *Rev Chilena Infectol.* 2020;37(5):490-508. doi: 10.4067/S0716-10182020000500490
 21. Dawoud TH, Khan N, Afzal U, et al. Assessment of initial vancomycin trough levels and risk factors of vancomycin-induced nephrotoxicity in neonates. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(1):44-9. doi: 10.1136/ejhpharm-2019-002181
 22. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanisms, incidence, risk factors, and special populations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1243-55. doi: 10.1007/s00228-012-1259-9
 23. Mejías-Trueba M, Alonso-Moreno M, Gutiérrez-Valencia A, et al. Association between vancomycin pharmacokinetic parameters and efficacy in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(11):e0110922. doi: 10.1128/aac.01109-22
 24. Rizo Delgado T. Anemia severa secundaria a excesiva extracción sanguínea en neonatos. *Rev Ecuat Pediatr [Internet].* 2019 [citado 2025 jul 18]. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/ywsqy>
 25. Blouin M, Métras ME, Bérubé É, et al. External evaluation of neonatal vancomycin population pharmacokinetic models. *Pharmacotherapy.* 2024;44(12):907-19. doi: 10.1002/phar.4623