

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

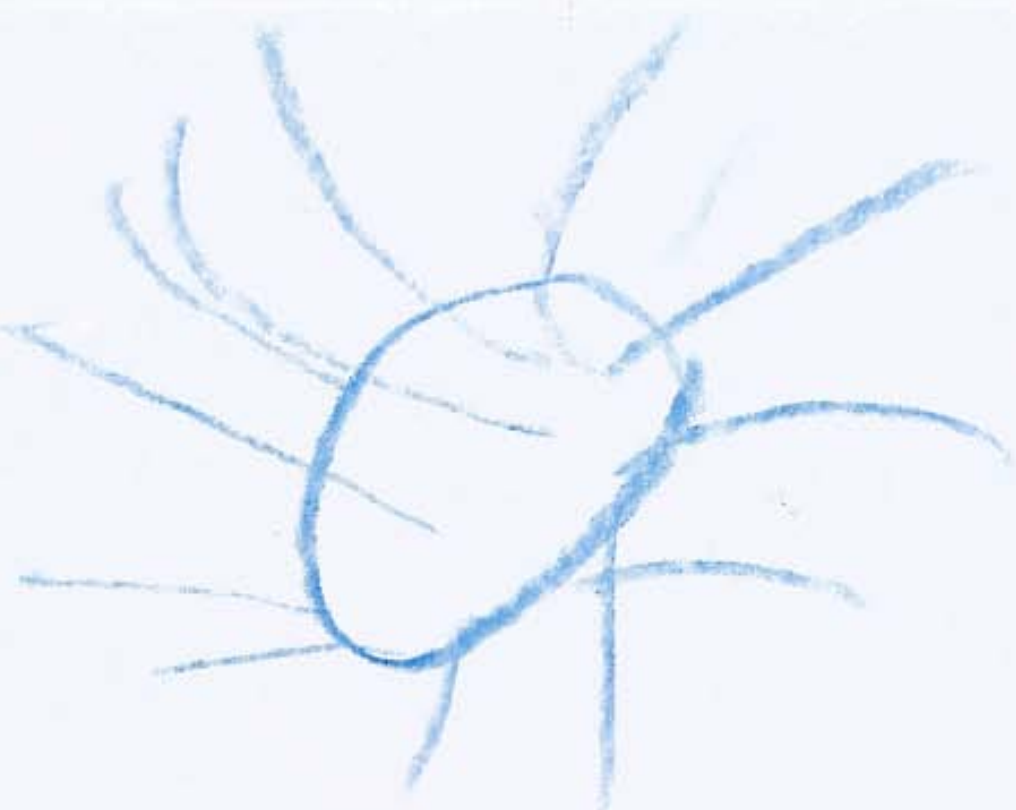
**ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO
POBLACIONAL DE
VANCOMICINA
EN NEONATOS.
DISEÑO DE UNA NUEVA ESTRATEGIA DE DOSIFICACIÓN**

Maria Rita Moreira Passos da Silva

Directoras de tesis:
Dra. Doña Maria Antònia Mangués Bafalluy
Dra. Doña Marta Valle Cano

Barcelona, septiembre de 2014





Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL
DE **VANCOMICINA** EN NEONATOS.
DISEÑO DE UNA NUEVA ESTRATEGIA DE DOSIFICACIÓN

Tesis presentada por
Maria Rita Moreira Passos da Silva
para optar al título de **Doctora**

Barcelona, julio de 2014



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Las que suscriben, Dra. Doña Maria Antònia Mangues Bafalluy (Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Profesora Asociada del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Barcelona, y Dra. Doña Marta Valle Cano (Modelado y simulación farmacocinética/farmacodinámica, Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Profesora Asociada del Departamento de Farmacología, de Terapèutica y de Toxicologia de la Universidad Autònoma de Barcelona,

CERTIFICAN que:

El presente trabajo: "Análisis farmacocinético poblacional de vancomicina en neonatos. Diseño de una nueva estrategia de dosificación", presentado por D^a Maria Rita Moreira Passos da Silva, licenciada en Farmacia por la Universidad de Porto, Portugal, para optar al grado de Doctor por la Universidad Autònoma de Barcelona ha sido desarrollado bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su lectura y defensa pública.

Las que suscriben en Barcelona, a 13 de Enero de 2014

Fdo: Dra. Doña Maria Antònia Mangues Bafalluy
Directora Servei de Farmàcia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Fdo: Dra. Doña Marta Valle Cano
Responsable modelado y simulación fc/fd
Institut de Recerca HSCSP

AGRADECIMIENTOS

A Amélia y a Lucas por darle sentido a todas mis aventuras.

A Tom por su complicidad, paciencia y apoyo.

A Balou por su nobleza de carácter y dulzura.

A mis padres, Flora y José, y mis hermanos, Pedro y João, por su amor y apoyo incondicionales.

A mi abuela Celeste porque le hará una ilusión bárbara que haya terminado finalmente la tesis.

A Titá, ¡por todo!

A Maria Antònia por el ánimo, la orientación y la supervisión del trabajo de investigación, pero principalmente por su amistad y la confianza en mí depositada.

A Marta por su amistad, la orientación, el rigor científico y la supervisión del trabajo de investigación y análisis de datos.

A Gemma Ginovart por su siempre amable disponibilidad, orientación clínica y profesionalidad.

A Ignasi Gich por su asesoramiento estadístico. A Rosa Farrè por su amistad y enseñanzas.

A Ana Mirco por su amistad y apoyo. A Edurne Fernández de Gamarra por su valiosa colaboración.

A mis amigos, por su apoyo y todos los momentos felices que hemos pasado juntos.

É talvez o último dia da minha vida.
Saudei o Sol, levantando a mão direita,
Mas não o saudei, dizendo-lhe adeus,
Fiz sinal de gostar de o ver antes: mais nada.

Alberto Caeiro

In memoriam de Profesor Dr Manel Barbanoj. Un hombre de paz y de ciencia.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	16
1. FARMACOCINÉTICA NEONATAL	18
1.1. Ensayos clínicos en niños. <i>State-of-the-art</i>	19
1.2. Influencia de los factores fisiológicos sobre la farmacocinética (disposición) neonatal:	21
1.2.1. Distribución	24
1.2.1.1. Composición corporal y difusión a los tejidos	24
1.2.1.1.1. Compartimentos acuosos	25
1.2.1.1.2. Tejido adiposo	27
1.2.1.2. Unión a proteínas plasmáticas	27
1.2.1.3. Otros factores	28
1.2.2. Metabolismo	29
1.2.3. Excreción renal	30
1.2.3.1. Filtración glomerular	31
1.2.3.2. Secreción y reabsorción tubular	33
1.3. Influencia de los factores patológicos sobre la farmacocinética (disposición) neonatal:	34
1.3.1. Enfermedades respiratorias	34
1.3.2. Enfermedades cardiovasculares	36
1.3.3. Enfermedades renales	37
1.3.4. Desnutrición	38
2. FARMACOLOGÍA DE LA VANCOMICINA EN EL NEONATO	41
2.1. Farmacodinamia	41
2.1.1. Aspectos generales en neonatos	41
2.1.2. Eficacia	42
2.1.3. Mecanismos de resistencia	45
2.1.4. Efectos indeseados	47
2.1.4.1. Síndrome del Hombre Rojo (SHR)	48
2.1.4.2. Nefrotoxicidad	49
2.1.4.3. Ototoxicidad	51
2.1.4.4. Cardiotoxicidad	52
2.1.5. Indicaciones	52
2.1.5.1. Sepsis neonatal	53
2.1.5.2. Meningitis y abscesos cerebrales	54
2.1.5.3. Enterocolitis necrosante	54
2.2. Farmacocinética	55
2.2.1. Distribución	55
2.2.2. Eliminación	56
2.2.3. Factores que afectan la disposición de la vancomicina	57
2.2.3.1. Función renal	57
2.2.3.2. Edad	57
2.2.3.2.1. Edad Gestacional (EG)	58
2.2.3.2.2. Edad Postnatal (EPN)	58
2.2.3.2.3. Edad Postconcepcional (EPC)	58

2.2.3.3. Conducto Arterioso Persistente (CAP) o <i>Ductus Arteriosus</i>	58
2.2.3.4. Ventilación Mecánica (VM)	60
2.3. Dosis e intervalo de administración	61
3. MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	62
3.1. Estimación de parámetros farmacocinéticos individuales	62
3.1.1. Regresión lineal	63
3.1.2. Métodos de regresión no lineal	63
3.1.3. Método bayesiano	65
3.2. Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales	67
3.2.1. Modelo individual	69
3.2.2. Modelo poblacional	69
3.2.2.1. Métodos de análisis poblacional	70
3.2.2.1.1. Métodos simples o <i>Naïve</i>	71
3.2.2.1.2. Métodos en dos etapas	72
3.2.2.1.2.1. Método estándar en dos etapas (<i>Standard Two-Stage - STS</i>)	72
3.2.2.1.2.2. Método global en dos etapas (<i>Global Two-Stage - GTS</i>)	73
3.2.2.1.2.3. Método iterativo en dos etapas (<i>Iterated Two-Stage - ITS</i>)	74
3.2.2.2. Modelos de efectos mixtos no lineales	74
3.2.2.2.1. Métodos Paramétricos (<i>NONMEM</i>)	75
3.2.2.2.2. Métodos No-Paramétricos	75
II. HIPOTESIS DE TRABAJO	78
III. OBJETIVO	79
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	80
1. DISEÑO EXPERIMENTAL	80
1.1. Diseño del estudio	80
1.2. Selección de los pacientes	80
1.2.1. Muestra de estudio	80
1.2.1.1. Criterios de inclusión	81
1.2.1.2. Criterios de exclusión	81
1.2.2. Muestra de validación	81
2. RECOGIDA DE DATOS DEL ENSAYO	81
2.1. Historia de dosificación y de concentraciones plasmáticas de vancomicina	82
2.2. Valoración clínica del paciente y terapia concomitante	82
3. PROCEDIMIENTO	82
3.1. Regímenes posológicos administrados	82
3.2. Preparación y administración de la dosis de vancomicina	83
3.3. Monitorización terapéutica y Protocolo de extracción de muestras	84
3.3.1. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Hospital de Sant Pau)	84
3.3.2. Hospital de São Francisco Xavier (HSFX)	84
3.4. Tipo de muestras	85

4.DETERMINACIÓN ANALÍTICA	85
4.1.Técnica analítica	85
4.1.1.Linealidad	86
4.1.2.Especificidad	86
4.1.3.Detectabilidad	87
4.1.4.Precisión	87
4.1.5.Exactitud	87
5.ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL	87
5.1.Desarrollo del modelo	88
5.1.1.Desarrollo del modelo básico	89
5.1.2.Identificación de covariables a incluir en el modelo	89
5.1.3.Desarrollo del modelo incorporando covariables	89
5.1.4.Criterios de selección de modelos	90
5.2.Validación del modelo seleccionado	91
5.3.Evaluación de la propuesta de dosificación del Hospital de Sant Pau según valores de concentración mínima deseada (CMD) en el momento del estudio y valores actuales	92
5.4.Propuesta de pauta de dosificación inicial para asegurar cobertura terapéutica en la mayor parte de los pacientes	93
V. RESULTADOS	94
1.ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS	94
1.1.Muestra de estudio	94
1.1.1.Edad	95
1.1.2.Peso y Talla	97
1.1.3.Función renal	97
1.2.Muestra de validación	98
1.2.1.Edad	99
1.2.2.Peso y Talla	100
1.2.3.Función renal	101
1.3.Comparativo hospitalares	102
1.3.1.Edad	102
1.3.2.Peso y Talla	103
1.3.3.Función renal	104
2.ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL	105
2.1.Desarrollo del modelo básico	105
2.2.Identificación de covariables a incluir en el modelo	107
2.3.Desarrollo del modelo incorporando covariables	110
2.4.Validación del modelo seleccionado	112
2.5.Evaluación de la propuesta de dosificación del Hospital de Sant Pau considerando valores de CMD de 4 mg/L	113
2.5.1.Neonatos de peso medio	113
2.5.2.Neonatos de peso igual al percentil 10 de la población usada para el desarrollo del modelo	115
2.5.3.Neonatos de peso igual al percentil 90 de la población usada para el desarrollo del modelo	117
2.6.Evaluación de la propuesta de dosificación del Hospital de Sant Pau considerando los nuevos valores de CMD (10 mg/L)	118
2.7.Propuesta de pautas de dosificación inicial para asegurar cobertura terapéutica en la mayor parte de los pacientes	119
VI. DISCUSIÓN	122

VII. CONCLUSIONES	130
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	132
IX. ANEXOS	147

LISTADO DE ABREVIATURAS

- ADME** absorción, distribución, metabolismo y excreción
- AIC** *Akaike information criterion* (criterio de información de Akaike)
- ALT** altura
- AUC** área bajo la curva
- BLEE** betalactamasas de espectro extendido
- BPEG** bajo peso para la edad gestacional
- CAP** conducto arterioso persistente
- CDC** *Centers for Disease Control and Prevention*
- CDP-1** producto cristalino de degradación 1
- CL** aclaramiento plasmático total
- CLPO** aclaramiento plasmático total de vancomicina para los pacientes del HSFX
- CLSP** aclaramiento plasmático total de vancomicina para los pacientes del Hospital de Sant Pau
- C_{max}** concentración máxima
- C_{min}** concentración mínima
- CMD** concentración mínima deseada
- CMI** concentración mínima inhibitoria
- CoNS** estafilococo coagulasa negativo
- CoV** covariable
- CRCL** aclaramiento de creatinina
- CREA** creatinina plasmática
- CV** coeficiente de variación
- DE** desviación estándar
- EER** error estándar relativo
- EG** edad gestacional
- EMA** *European Medicines Agency*
- ENN** enterocolitis necrosante neonatal
- EPC** edad postconcepcional
- EPN** edad postnatal
- FDA** *Food and Drug Administration*
- FDP** función de densidad de probabilidad
- FO** *first-order* (de primer orden)
- FPIA** inmunoensayo con luz fluorescente polarizada

GAM modelo aditivo generalizado
GFR velocidad de filtración glomerular
GTS *global two-stage* (método global en dos etapas)
HSFX Hospital de São Francisco Xavier
I índice
INDO indometacina
IPRED predicción plasmática individual
ITS *iterated two-stage* (método iterativo en dos etapas)
LCR líquido cefalorraquídeo
Máx máximo
Med mediana
Mín mínimo
MAP *maximum a posteriori probability* (máxima probabilidad *a posteriori*)
MBP muy bajo peso
MPE *mean prediction error*
N número
NAD *naïve average data approach*
ND no disponible
NPD *naïve pooled data analysis*
NONMEM *NONlinear Mixed Effect Model* (modelo no lineal de efectos mixtos)
NLME *Non-linear mixed-effect model* (modelo no lineal de efectos mixtos)
NPML método no-paramétrico de máxima verosimilitud
NPEM método no-paramétrico de máxima expectación
OBS observación experimental
QR flujo sanguíneo renal
p nivel de significación bilateral
P percentil
PA peso actual
PAH p-aminohipurato
PAEG peso adecuado para la edad gestacional
PCR proteína C reactiva
PEEG peso elevado para la edad gestacional
PK/PD farmacocinética/farmacodinamia
PN peso al nacer
PRED predicción poblacional
TL talla
TPA tiempo post administración
RAT-Ao respuesta auditiva troncoencefálica automatizada
RMSE *root mean squared error*
RN recién nacido
RNA ácido ribonucleico

RNL regresión no lineal

SARM *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

SDR síndrome de distrés respiratorio

SIDA síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SHR síndrome del hombre rojo

SNC sistema nervioso central

STS *standard two-stage* (método estándar en dos etapas)

t_{1/2} tiempo de semivida

TS secreción tubular

Vd volumen aparente de distribución

Vss volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario

VIH virus de la inmunodeficiencia humana

VM ventilación mecánica

VPO volumen de distribución de vancomicina para los pacientes del HSFX

VSP volumen de distribución de vancomicina para los pacientes del Hospital de Sant Pau

UCIN unidad de cuidados intensivos neonatales

UE Unión Europea

UNICEF *United Nations Children's Fund*

UR urea

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis bacteriana continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en el neonato, especialmente en el pretérmino. Mientras que informes publicados en países desarrollados muestran una incidencia de sepsis neonatal que puede variar de 1 a 5 casos por 1000 nacimientos vivos, otros estudios han mostrado tasas de sepsis clínica que van de 49 a 170 casos por 1000 nacimientos vivos.¹ En neonatos, especialmente los de muy bajo peso (MBP) al nacer, la sepsis de inicio tardío –así denominada porque los síntomas aparecen tras los 3 primeros días de vida- está relacionada con una incidencia de mortalidad más elevada, hasta 31%.^{2,3} Por ello, es vital asegurar un tratamiento eficaz y seguro para el paciente, lo que implica no sólo el conocimiento de la farmacología de los agentes antibacterianos utilizados, principalmente en lo referente a eficacia, toxicidad y farmacocinética, sino también de las características específicas de los pacientes a los que van destinados. El *Staphylococcus aureus* y el estafilococo coagulasa negativo (CoNS) son el origen de hasta un 56% de las infecciones nosocomiales de inicio tardío en recién-nacidos y lactantes.²⁻⁴ La resistencia a la penicilina y a la cloxacilina es muy común entre los estafilococos coagulasa negativos, contrastando con la resistencia a la vancomicina que sigue siendo baja. Asimismo, se ha observado un aumento substancial del número de infecciones causadas por estos microorganismos en unidades neonatales.^{5,6} Atendiendo a la relación que guarda la septicemia neonatal tardía con el pronóstico y con el CoNS como organismo causante, la vancomicina -un antibacteriano glucopéptido que se usa en unidades pediátricas, incluyendo neonatales, desde los años 50- continúa siendo un antibacteriano de gran interés e importancia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINs). No cabe duda de que el incremento de la tasa de supervivencia del recién-nacido, especialmente del pretérmino, la duración de la estancia hospitalaria, la nutrición parenteral y el uso creciente de técnicas invasivas como por ejemplo la ventilación mecánica y los catéteres intravasculares son aspectos que contribuyen también de forma significativa para el incremento del uso de la vancomicina en UCINs.⁷⁻⁹ La septicemia neonatal tardía tiene un impacto significativo en el resultado y la duración de la estancia hospitalaria. Se sabe que la bacteriemia nosocomial prolonga esta última en 14 a 25

días.^{2,7,10} La mortalidad en este grupo poblacional es por lo menos 2 veces superior a la observada en neonatos que no han desarrollado sepsis de inicio tardío, siendo la sepsis la causa de hasta un 45% de las muertes tras las 2 semanas de ingreso.²

La vancomicina se utiliza extensamente como tratamiento empírico de infecciones en neonatos muy manipulados clínicamente debido a su eficacia, bajo coste y escasa aparición de resistencia. La vancomicina posee un margen terapéutico estrecho, una importante consecuencia inherente a ineficacia o toxicidad, a la cual está asociada también una significativa variabilidad inter- e intraindividual en el comportamiento farmacocinético.¹¹ Aunque los intervalos terapéuticos establecidos tradicionalmente para las concentraciones mínima y máxima de vancomicina fueron 5-10 mg/L y 20-25 mg/L, respectivamente, evidencia reciente sugiere que concentraciones mínimas entre 5 y 10 mg/L pueden ser insuficientes para garantizar adecuada penetración y acceso a la mayoría de fluidos y tejidos del organismo, principalmente en infecciones causadas por cepas con elevadas concentraciones mínimas inhibitorias (CMIIs).^{12,13} La toxicidad de la vancomicina viene descrita en la literatura como nefrotoxicidad y ototoxicidad. La dilución del preparado para administración endovenosa y el enlentecimiento de la velocidad de infusión disminuyen la incidencia de efectos indeseados relacionados con la infusión.^{14,15} Tradicionalmente se han considerado como posibles factores de riesgo para episodios nefrotóxicos inducidos por la vancomicina: niveles predosis de vancomicina superiores a 10 mg/L, tratamientos prolongados (>21 días), y tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos tales como aminoglucósidos, anfotericina B, furosemida, indometacina, etc.¹⁶ Evidencia más reciente sugiere que la nefrotoxicidad asociada históricamente a niveles predosis >10 mg/L -basada en datos de eficacia obtenidos de experimentos in vitro, tasa de unión a proteínas, y datos preliminares de nefrotoxicidad- se observa raramente con vancomicina en monoterapia y que concentraciones mínimas de vancomicina entre 10-15mg/L pueden considerarse seguras y hasta deseables.¹⁷⁻¹⁹ En la mayoría de casos la nefrotoxicidad asociada a la vancomicina es reversible, incluso tras altas dosis. Se puede especular por ello que la nefrotoxicidad asociada a la vancomicina, más que a la exposición a concentraciones mínimas elevadas, está relacionada con la duración del tratamiento y la terapia concomitante con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. La ototoxicidad se caracteriza predominantemente por *tinnitus* y pérdida auditiva transitoria y no se ha descrito aún en neonatos; son necesarios más estudios para clarificar las repercusiones en el sistema auditivo de los niños expuestos a este fármaco durante el período neonatal.²⁰ Por otro lado hay que considerar el efecto de la inmadurez de los órganos del recién nacido involucrados en la disposición de la vancomicina. Este antibiótico se excreta principalmente por filtración glomerular, siendo probable que la administración concomitante de fármacos que afecten este proceso influya también en la eliminación de vancomicina. Asimismo hay que considerar el distinto comportamiento que tienen los prematuros y los neonatos a término. Por ello, no es de extrañar que se observe una importante variabilidad tanto inter como intraindividual en la farmacocinética de la vancomicina en la población neonatal.

1. FARMACOCINÉTICA NEONATAL

La farmacocinética neonatal de los fármacos y sus efectos farmacológicos están influenciados por la inmadurez fisiológica y el desarrollo de la maduración, cuya ponderación resulta en el uso racional de los fármacos en neonatos.²¹ Con el avance de la medicina se ha constatado un descenso importante de la tasa de mortalidad a la vez que ha aumentado la supervivencia de recién nacidos cada vez más prematuros y con bajo peso al nacer. Así, las cifras de mortalidad infantil han sufrido un descenso evolutivo notable: de 200 por cada 1000 nacimientos en el siglo diecinueve, a 75 por cada 1000 nacimientos en 1925, hasta más recientemente a 7,2 por cada 1000 nacimientos en 1998.²² Estas cifras son atribuibles fundamentalmente al desarrollo de los medios de diagnóstico, estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades comunes durante el periodo peri-neonatal. El neonato, principalmente el de muy bajo peso al nacer, constituye un desafío farmacoterapéutico para el clínico. Las alteraciones en la composición del organismo, en el peso y talla, así como alteraciones de parámetros fisiológicos y farmacocinéticos que ocurren con el crecimiento normal y la maduración durante los primeros meses de vida son mayores que en cualquier otra etapa de la vida. Aunque se dispone de un mayor conocimiento de los fármacos utilizados en el período neonatal, la falta de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos bien diseñados sigue siendo un obstáculo para el uso clínico de los fármacos durante este período de la vida del hombre, revistiéndose este aspecto de particular importancia en los neonatos de MBP al nacer (<750 g).

Lamentablemente se sigue aplicando actualmente el término “huérfanos terapéuticos”, bautizado así y utilizado desde hace 25 años para describir la falta de medicamentos etiquetados para uso en pediatría. Apenas el 38% de los fármacos listados en el Physician’s Desk Reference tienen la aprobación de la FDA para uso en neonatos.^{23,24} Cuestiones prácticas como problemas técnicos de administración de fármacos y la falta de formulaciones de dosificación adecuada complican aún más la farmacoterapia neonatal. A pesar de los avances de la ciencia, la información más detallada sobre farmacocinética, farmacodinámica, eficacia y seguridad de los fármacos en pediatría continúa siendo escasa. El desconocimiento de las peculiaridades farmacocinéticas del neonato y la dosificación inferida de la de otros grupos poblacionales, no necesariamente pediátricos, ha conducido a fracasos terapéuticos, algunos de ellos con desenlace fatal. El hecho de no considerar al niño, particularmente el neonato, como una entidad propia y la adopción de un modelo en miniatura del adulto ha originado algunas de las páginas más negras de la iatrogenia moderna. Como ejemplos más trágicos pueden citarse los sobradamente conocidos síndrome del bebé gris asociado a la administración de cloranfenicol, kernicterus asociado a sulfamidas y focomelia por talidomida.²⁵

Otro motivo de preocupación en pediatría es la obtención de regímenes posológicos adecuados. Estos no deben basarse simplemente en el peso o la superficie corporal de un paciente pediátrico, extrapolados de datos obtenidos en adultos, ya que esta práctica ha

sido origen de graves errores de medicación en el pasado, que culminaron en incapacidad del paciente pediátrico e incluso la muerte. Los datos de biodisponibilidad, farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y reacciones adversas pueden diferir notablemente entre el paciente pediátrico y el adulto, así como dentro de la misma población pediátrica, debido a diferencias atribuibles a la edad, funcionalidad de los órganos y enfermedades subyacentes. Si es verdad que se ha asistido a un progreso notable en el área de la pediatría en las últimas dos décadas, también es cierto que apenas se ha avanzado en lo que respecta a la realización de estudios que correlacionen la farmacocinética con la farmacodinamia. En el caso de medicamentos que se administran por vía endovenosa es necesario preparar soluciones para administración parenteral más diluidas de fármacos como por ejemplo aminofilina, metilprednisolona, morfina y fenobarbital entre otros, con el objetivo de obtener dosis más bajas para administrar a neonatos. La alteración (reformulación o dilución) de formas de dosificación apropiadas para adultos suscita cuestiones sobre la estabilidad y compatibilidad de estos fármacos. La restricción de líquidos, así como el acceso venoso limitado que presentan los neonatos obligan muchas veces a disponer de métodos especiales para la administración de fármacos por vía intravenosa en neonatos y niños.

Finalmente, la necesidad de realizar investigación farmacológica o terapéutica adicional pone en evidencia la necesidad de justificación ética para conducir un ensayo de investigación. No cabe duda de la necesidad de mejorar la evidencia en pediatría, basada en investigación de calidad sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en niños. Los investigadores que proponen los estudios, así como los comités institucionales de investigación clínica que los evalúan, deben sopesar la relación riesgo-beneficio que conlleva cada estudio para no perjudicar al niño que no está en posición de aceptar o rechazar la oportunidad de participar en el proyecto de investigación. Este derecho ya fue contemplado en el tratado de los Derechos del Niño, proclamado en 1959 por la UNICEF, y aprobado en la cuadragésima primera asamblea de las Naciones Unidas en 1989, que profundiza en los derechos del niño, reafirmando la necesidad de proporcionarles cuidado y asistencia especiales en razón de su vulnerabilidad. Subraya de manera especial la responsabilidad primordial de la familia en lo que respecta a la protección y asistencia, la necesidad de protección jurídica y no jurídica del niño antes y después de su nacimiento, la importancia del respeto de los valores culturales de la comunidad del niño y el papel crucial de la cooperación internacional para que los derechos del niño se hagan realidad.

1.1. Ensayos clínicos en niños. *State-of-the-art*

La atención médica óptima está basada en la evaluación científica de las medidas de prevención, diagnóstico y terapéuticas.²⁶ No obstante, para la población pediátrica, existe un déficit significativo respecto al conocimiento objetivo de la calidad y eficacia de las actuales medidas de prevención, farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, dosificación adecuada y aplicación en las diferentes edades, así como un déficit de adecuación de

la extrapolación de las dosis pediátricas a partir de estudios en adultos. Como media, el 50% de la medicación usada en los hospitales no está oficialmente autorizada para niños, siendo esta cifra superior al 90% en el caso del neonato. Las reacciones adversas son comunes para uso *off-label* de fármacos o indicaciones no autorizadas en pediatría. Además, la extrapolación general de datos conocidos en adultos a niños se acepta con restricciones, debido a diferencias evidentes en la fisiología, patología, farmacocinética y farmacodinámica, y también porque algunas enfermedades se observan exclusivamente en la infancia. A pesar de la preocupación creciente en Europa y en Estados Unidos sobre la utilización *off-label* de medicamentos en niños y del esfuerzo de las autoridades de la UE para legislar la investigación para obtener indicaciones pediátricas para fármacos usados en niños, sigue existiendo una cierta resistencia por parte de la industria farmacéutica y de los propios clínicos a realizar estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos en niños.²⁶⁻²⁸ Tras la publicación de la *Notice for guidance on clinical investigation of medicinal products in children* por la EMA en el año 1997, la entrada en vigor de la Regulación Comunitaria sobre ensayos con medicamentos en niños establece el marco legislativo para la realización de ensayos clínicos en este grupo poblacional.²⁹ Para asegurar que los niños no son expuestos a riesgos innecesarios, es necesario realizar ensayos clínicos controlados para determinar las dosis más adecuadas en niños de diferentes edades. El objetivo primordial de la recién creada red europea para la investigación farmacológica en niños es mejorar esta situación.³⁰

Así, el uso de productos medicinales debe tener en consideración las diferencias específicas derivadas de la edad del potencial paciente:²⁶

- **Diferencias farmacocinéticas:** En los neonatos pretérmino y a término, tanto al nacer como durante las primeras semanas de vida, la unión a proteínas así como la excreción de metabolitos están disminuidas debido, por un lado, a la inmadurez de las vías metabólicas y de la función renal y, por otro, a la absorción errática de los fármacos. En lactantes y niños pequeños, la aceleración del metabolismo hace que puedan necesitarse dosis más elevadas por unidad de peso o superficie corporal que en adultos para alcanzar concentraciones en plasma y efectos clínicos similares. Además, debido al incremento del metabolismo pueden ser necesarias administraciones más frecuentes.
- **El proceso de crecimiento y desarrollo:** El crecimiento y el desarrollo normales, tanto físico como mental, pueden verse alterados negativamente por el uso de productos medicinales. Las consecuencias dependen del tiempo y de la duración de las aplicaciones y no siempre son reversibles.
- **Patologías específicas:** Los niños pueden necesitar medicación para enfermedades específicas de la niñez que son diferentes de aquellas del adulto debido al aumento de la frecuencia, mayor severidad, curso natural distinto o patología específica. Por tanto, es necesario desarrollar métodos de administración y formulaciones (suspensiones, comprimidos masticables, bebidas gaseosas, supositorios, parches, etc.) más apropiados.

Las acentuadas diferencias fisiológicas, farmacológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas entre niños y adultos, e incluso dentro de la infancia y adolescencia, exigen la realización de estudios bien diseñados y conducidos de forma apropiada que respeten las necesidades somáticas, emocionales y mentales de los niños. Por los motivos expuestos, y para defender lo mejor posible los intereses del niño, se deben sopesar la demanda ética de realizar estudios clínicos y la necesidad de evitar dañar al paciente. A pesar de lo comentado, la farmacocinética pediátrica ha sido objeto de importantes progresos. La incorporación de modelos farmacostatísticos más complejos en la práctica clínica es sin duda una plusvalía en el ámbito de la farmacocinética clínica, concretamente en este subgrupo poblacional tan delicado, los neonatos prematuros de MBP. A continuación se detallará en mayor profundidad la influencia de los factores fisiológicos sobre la farmacocinética neonatal.

1.2. Influencia de los factores fisiológicos sobre la farmacocinética (disposición) neonatal:

Como se ha subrayado anteriormente, la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la mayoría de fármacos es diferente en neonatos prematuros, neonatos a término y niños, por lo que se detallará, a continuación, la discusión de este tópico en mayor profundidad.

Para entender mejor la influencia de las dosis y procesos farmacocinéticos (disposición) sobre las concentraciones plasmáticas de un determinado compuesto administrado en infusión endovenosa única o múltiple, debe atenderse a las ecuaciones ilustradas a continuación (asumiendo que el fármaco proporciona al organismo características de monocompartimental).

$$C_t = \frac{D}{V_d \cdot k_e \cdot T} (e^{k_e \cdot T} - 1) e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{dosis única}) \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde C_t es la concentración plasmática a cualquier tiempo t , k_e la constante de velocidad de eliminación e igual a CL_s/V_d ; V_d el volumen de distribución, T la duración de la infusión y t el tiempo después de terminada la infusión.

$$C_{ss} = \frac{D}{V_d \cdot k_e \cdot T} = \frac{k_0}{V_d \cdot k_e} = \frac{k_0}{CL_s} \quad (\text{dosis múltiple}) \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde C_{ss} es la concentración media plasmática en estado de equilibrio estacionario, D la dosis, CL_s el aclaramiento plasmático, T la duración de la infusión, y k_0 la velocidad de infusión de orden cero. De acuerdo con las ecuaciones (1) y (2), la administración de dosis (D) más altas de un determinado compuesto resultan en concentraciones plasmáticas

también más altas. Por otro lado estas ecuaciones ilustran claramente la importancia de la distribución (señalada en Vd) y eliminación (metabolismo y excreción, señalada en CL) como determinantes de las concentraciones plasmáticas en el neonato y lactante. La rapidez de los cambios en el tamaño y composición del organismo, tamaño y funcionalidad de los órganos, y maduración de los procesos fisiológicos y bioquímicos subyacentes que gobiernan la absorción, distribución, metabolismo y excreción caracterizan el período postnatal inmediato. Estos cambios de desarrollo inducen cambios relacionados con la edad en la distribución y eliminación de los fármacos, que pueden tener un impacto significativo sobre las concentraciones plasmáticas y los resultados de la exposición subsiguientes. Adicionalmente, la maduración es un proceso dinámico influenciado por una plétora de factores genéticos y ambientales. La velocidad y el patrón de maduración de cada uno de los procesos farmacocinéticos en niños varía enormemente entre lactantes, hecho que puede resultar en una marcada variabilidad farmacocinética interindividual tal que niños de edades similares pueden exhibir diferencias significativas en lo que respecta a la sensibilidad a tóxicos o a la eficacia terapéutica. En general, la combinación de los efectos de la maduración de cada uno de los procesos farmacocinéticos mencionados sobre los niveles plasmáticos de un determinado compuesto no está del todo clarificada. El parto prematuro (edad gestacional <36 semanas) y las condiciones fisiopatológicas subyacentes pueden complicar además la relación entre las concentraciones plasmáticas, respuesta y los cambios farmacocinéticos asociados a la edad. Los niños prematuros exhiben una inmadurez anatómica y funcional más pronunciada de los órganos implicados en los procesos farmacocinéticos.

La vida extrauterina en el niño puede dividirse en diferentes fases:^{31,32}

- Neonatos (1 hasta 28 días): esta es una fase de inmadurez fisiológica que se traduce por un crecimiento rápido y alteraciones sumamente variables en el metabolismo y eliminación de los fármacos, principalmente en los neonatos prematuros. Este período se caracteriza también por una menor tolerancia de efectos indeseados, mayor incidencia de errores de administración, y mayor dificultad en identificar eficacia o toxicidad.
- Lactante y niño/a pequeño/a (>28 días hasta 24 meses): este periodo representa una extensión de la etapa anterior. El aumento de peso y porcentaje de agua corporal cambian rápidamente así como la proporción del peso o del área de superficie corporal con el tamaño y funcionamiento del órgano. Las proporciones de grasa corporal, proteínas, y agua extracelular cambian significativamente durante la infancia temprana. Por ejemplo, el agua corporal total disminuye aproximadamente del 80%, en el neonato, al 60% a los 5 meses de vida. El porcentaje de grasa corporal se duplica entre los 4 y los 5 meses de vida. Estos cambios continúan durante el segundo año de vida hasta que la masa proteica empieza a incrementarse al mismo tiempo que ocurre una reducción compensatoria de la grasa corporal como consecuencia del incremento de la actividad motora del niño/a. Además, también ocurren cambios en el tamaño del hígado y riñones relativamente al peso corporal. Ambos órganos alcanzan su peso

relativo máximo entre el primer y segundo año de vida, periodo durante el cual la capacidad de metabolismo y eliminación es máxima. De la misma forma, la superficie corporal en relación a la masa corporal es comparativamente más grande en lactantes y niños/as pequeños/as (es decir, mayores de 28 días hasta 24 meses) que en niños/as mayores (a partir de 2 años de edad) y adultos jóvenes.

- Niñez (2 hasta 9 años): Se observa un incremento del metabolismo (ej. antiepilépticos y teofilina) y de la excreción (ej. aminoglucósidos) de un cierto número de fármacos cuando se considera tanto la dosis como el aclaramiento por unidad de peso corporal. El aclaramiento puede cambiar rápidamente en niños incluso durante el mismo tratamiento, conduciendo a que la dosificación sea más problemática que para el adulto.
- Adolescentes (12 hasta 16 o 18 años, dependiendo de los países): a pesar de que no se han descrito alteraciones farmacocinéticas relevantes en la adolescencia, es cierto que el desarrollo sexual produce alteraciones significativas en el tamaño corporal y la composición, pudiendo afectar éstas al metabolismo de los fármacos.

La maduración de los órganos ocurre de forma paulatina desde el nacimiento hasta la adolescencia. Esto implica que los procesos farmacocinéticos experimenten también un proceso de maduración y hasta que se normalizan o alcanzan los valores del adulto transcurre un período de tiempo que varía dependiendo del proceso de que se trate (Tabla 1).

Tabla 1. Edades a las que se alcanzan los valores del adulto en los procesos farmacocinéticos.³³

6 meses	12 meses	2-3 años	12-15 años
Vaciado gástrico	Actividad esterásica	pH gástrico	Volumen de distribución
Filtración glomerular		Reabsorción tubular	Metabolismo
Secreción tubular		Fijación a la albúmina	

La comprensión de la terminología neonatal comúnmente utilizada es importante ya que cada neonato es evaluado y clasificado al nacer de acuerdo con el peso, edad gestacional y nivel de crecimiento intrauterino. Se ha demostrado la importancia de estos factores en los resultados y el pronóstico a largo término.³⁴ La Tabla 2 recoge la terminología más frecuente en neonatología. Los parámetros farmacocinéticos, farmacodinamia y recomendaciones posológicas son especificadas con frecuencia de acuerdo con estos términos.

Tabla 2. Terminología neonatal frecuente.³⁴

Término	Definición
Edad gestacional	Por fechas: el número de semanas desde el inicio del último período menstrual de la madre hasta el nacimiento Por pruebas: Cálculo de la madurez gestacional a partir de reconocimiento físico y neuromuscular. La edad gestacional calcula el tiempo desde el momento de la concepción hasta el nacimiento.
Edad postnatal	Edad cronológica tras el parto
Edad postconcepcional	Edad gestacional más edad postnatal
Pretérmino	<37 semanas de edad gestacional al nacer
Término	37-41 semanas de edad gestacional al nacer
Post-término	≥42 semanas de edad gestacional al nacer
Extremadamente bajo peso al nacer	Peso al nacer <1 kg
Muy bajo peso al nacer	Peso al nacer <1,5 kg
Bajo peso al nacer	Peso al nacer <2,5 kg
Pequeño para la edad gestacional	Peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional
Apropiado para la edad gestacional	Peso al nacer entre el percentil 10 y 90 para la edad gestacional
Grande para la edad gestacional	Peso al nacer por encima del percentil 90 para la edad gestacional

La acción sistémica de cualquier fármaco depende de su concentración, que a su vez resulta de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos procesos tienen unas peculiaridades en el neonato, que es necesario conocer y que se exponen a continuación.

1.2.1. Distribución

La distribución de los fármacos -el proceso de reparto del fármaco por varios órganos del organismo- depende del pH, composición y tamaño de los compartimentos del organismo, unión a proteínas, permeabilidad de membranas, y factores hemodinámicos como es el caso del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo regional.³⁵ Se puede entender de esta forma cómo afectan los cambios postnatales que experimenta el niño durante el proceso de crecimiento a las características de distribución de los fármacos. El volumen aparente de distribución (Vd) es un parámetro de utilidad para evaluar modificaciones de la distribución de fármacos relacionadas con la edad.^{21,36}

1.2.1.1. Composición corporal y difusión a los tejidos

La composición corporal puede afectar significativamente el Vd de los fármacos. Se ha demostrado que las modificaciones en la composición corporal están correlacionadas con ambas, edad gestacional y postnatal. La Tabla 3 ilustra las diferencias entre contenido total en agua corporal, proteínas y tejido adiposo durante la infancia y en el adulto.

Tabla 3. Cambios en la composición corporal (expresado como porcentaje de la masa corporal total) en función del desarrollo (Modificado de Geigy Scientific Tables, 8th Edition, 1981).³⁷

Edad	Masa corporal (kg)	Agua (%)	Proteínas (%)	Tejido adiposo (%)
Neonato a término	3,5	74	12	14
4 meses	7	61,5	11,5	27
12 meses	10,5	60,5	15	24,5
Adulto	70	55-60*	ND	ND

*la obesidad disminuye el porcentaje de agua corporal total; ND: no disponible

1.2.1.1.1. Compartimentos acuosos

El agua corporal total, expresada en porcentaje de peso corporal total, está aumentada en el neonato (especialmente el pretérmino) y disminuye a medida que aumenta la edad.³⁶ Así, en comparación con los adultos, los neonatos poseen mayor volumen de líquido extracelular, más agua corporal total y reducción de la grasa corporal, particularmente los prematuros. Estas diferencias repercuten en las dosis a administrar en neonatos, que son mayores (en mg/kg) para fármacos hidrosolubles -desde luego los más utilizados en la práctica clínica pediátrica- como es el caso de los aminoglucósidos, penicilinas y bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

El agua corporal total, expresada en porcentaje del peso corporal total, se estimó en un 80% para neonatos prematuros de 1 kg de peso y un 75% para neonatos a término.³⁶ Estos valores contrastan con los valores más bajos encontrados en niños de 3 meses de edad (60%) y en adultos (55%).³⁸

Los neonatos presentan también un aumento del agua extracelular expresado en porcentaje de peso corporal total, y un aumento del ratio entre agua extracelular y agua intracelular. El fluido extracelular es significativamente diferente en niños prematuros en comparación con lactantes y adultos; así, el líquido extracelular constituye un 50% del peso corporal en niños prematuros, 20-35% entre los tres y los 6 meses de edad, 20-25% en niños de un año de edad y cerca del 20% en adultos.^{31,38} Esto explica los volúmenes de distribución de 0,48 L/kg y de 0,20 L/kg para gentamicina encontrados en neonatos y adultos, respectivamente.³⁹ Estudios realizados con tobramicina han demostrado que su Vd es más elevado en neonatos prematuros y disminuye con el aumento de la edad gestacional y del peso al nacer.⁴⁰

Los cambios en el agua corporal continúan durante los primeros días y primeras semanas posparto. La pérdida fisiológica de aproximadamente el 10% del peso corporal que se produce durante los primeros días de vida, refleja en gran medida la movilización del líquido extracelular e intracelular. Los prematuros experimentan una pérdida más rápida y pronunciada del agua corporal total que los nacidos a término.⁴¹ A lo largo de la pubertad estos valores se acercan a los del adulto en los que el volumen de agua representa un 50-60% del volumen corporal total. La Tabla 4 refleja el contenido en agua corporal así como el peso de los órganos en función de la edad.

Tabla 4. Contenido en agua corporal y peso de los órganos expresado en porcentaje en distintas etapas de la vida.⁴²

	Agua corporal (%)			Composición corporal (%)			
	Fluido extracelular	Fluido intracelular	Agua corporal total	Cerebro	Músculo esquelético	Corazón	Grasa
Feto	50	35	85	13	20	6	5
Neonato	45	35	80	12	25	5	15
Adulto	20	40	60	2	40	4	25

Los valores más elevados de agua corporal total y agua extracelular en neonatos se traducen normalmente en volúmenes de distribución también más elevados para fármacos solubles en agua.⁴²⁻⁴⁴ Además, el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles que se distribuyen a compartimentos acuosos extracelulares (ej. gentamicina) es análogo al agua extracelular expresado en porcentaje de peso corporal. Puesto que el Vd en neonatos para fármacos hidrosolubles está normalmente aumentado, es necesario administrar dosis de carga en mg/kg también más elevadas, particularmente en neonatos prematuros, para alcanzar concentraciones iniciales similares a las del adulto. A medida que el neonato crece y madura, el agua corporal total y el agua extracelular disminuyen, lo que se traduce en volúmenes de distribución para fármacos hidrosolubles menores y, por lo tanto, dosis de carga en mg/kg que disminuyen con el aumento de la edad. La Tabla 5 compara los volúmenes de distribución de varios fármacos en neonatos y adultos.

Tabla 5. Volumen de distribución de algunos fármacos en neonatos y adultos.^{21,45}

Fármaco	Vd (L/kg)	
	Neonatos	Adultos
Ampicilina	ND	0,4-0,7
Cafeína	1	0,5-0,6
Diazepam	1,4-2,1	1,6-3,2
Digoxina	4-10	7
Fenitoína	1,2-1,4	0,6-0,7
Fenobarbital	1	0,6-0,7
Gentamicina	0,4-0,7	0,2-0,3
Indometacina	0,35-0,53	0,15-0,26
Morfina	1,7-4,5	2,4-4,2
Teofilina	1	0,45
Vancomicina	0,48-0,97	0,3-0,7

Abreviaturas: Vd, volumen de distribución; ND, no disponible.

1.2.1.1.2. Tejido adiposo

Al contrario de lo que ocurre con el agua corporal total, el neonato tiene menor proporción de tejido adiposo comparado con el adulto. Un neonato prematuro presenta de 1 a 2% de grasa, mientras que en un neonato a término este valor es de aproximadamente un 15%.³⁸ Por otro lado, hay que considerar que el tejido adiposo de un neonato presenta también mayor contenido en agua. En neonatos, la menor proporción de tejido adiposo resulta en Vd más bajo para fármacos liposolubles y por tanto las dosis de carga (mg/kg) a administrar en este grupo poblacional deben ser más bajas.⁴⁵

1.2.1.2. Unión a proteínas plasmáticas

El desarrollo postnatal de la capacidad de unión a proteínas plasmáticas puede afectar tanto la distribución como la eliminación de medicamentos en neonatos y lactantes. En general, es de destacar una disminución de la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas, que se traduce en mayor fracción libre, en neonatos y lactantes con relación a los adultos. Esto puede resultar en un aumento de la distribución a los tejidos y consecuentemente en un aumento del Vd (Tabla 5).

Los fármacos se unen principalmente a la albúmina y a la α_1 -glicoproteína ácida. La albúmina es la proteína plasmática más importante y las concentraciones de α_1 -glicoproteína ácida, una proteína reactante de fase aguda, fluctúan significativamente como respuesta a varias enfermedades, traumatismo o daño químico.^{44,46,47} La disminución de la unión a proteínas plasmáticas es el resultado de varios factores: a) menor concentración de proteínas plasmáticas (albúmina, lipoproteínas, α_1 -glicoproteína ácida y betaglobulinas); b) presencia de albúmina fetal, la cual tiene menor afinidad para los fármacos; c) pH plasmático más bajo, que puede contribuir a una menor unión a proteínas de fármacos ácidos; y d) presencia de sustancias endógenas (bilirrubina y ácidos grasos libres) o sustancias adquiridas por vía transplacentaria (hormonas y agentes farmacológicos) que pueden competir por los lugares de unión a proteínas.

La disminución de la unión a proteínas (incremento de la fracción libre) ha sido descrita en neonatos para muchos fármacos incluyendo ampicilina, carbamazepina, diazepam, lidocaína, penicilina, fenobarbital, fenitoína, propranolol, ácido salicílico, sulfonamidas y teofilina.^{35,43,44}

La concentración total de proteínas plasmáticas, así como la afinidad de la albúmina por los fármacos ácidos, aumenta con la edad y alcanza los valores del adulto en torno a los 10 o 12 meses de edad.⁴⁵ Por esta razón, y a medida que el neonato crece y madura, la unión a proteínas también se incrementará (Tabla 6).

La disminución de la unión a proteínas también puede ocurrir por desplazamiento de los fármacos de los lugares de unión a las proteínas por sustancias endógenas o exógenas que presenten elevada afinidad para las proteínas plasmáticas. Este es el caso, por ejemplo, de la presencia de concentraciones elevadas de ácidos grasos libres en neonatos

Tabla 6. Porcentaje (%) de unión a proteínas plasmáticas en neonatos y adultos.^{21,45}

Fármaco	Neonatos (%)	Adultos (%)
Ampicilina	9-11	15-29
Cafeína	ND	30-40
Diazepam	84-86	94-98
Digoxina	14-26	23-40
Fenitoína	70-90	89-93
Fenobarbital	28-43	45-50
Gentamicina	<10	<10
Indometacina	95-98	90-95
Morfina	18-22	33-37
Teofilina	36-50	50-65
Vancomicina	N.D.	30-55

Abreviaturas: ND, no disponible.

responsable de la disminución de la unión del diazepam, propranolol, salicilatos y ácido valpróico a proteínas plasmáticas.⁴⁷ Por otro lado, la bilirrubina puede desplazar fármacos con carácter ácido -como es el caso de la ampicilina, penicilina, fenobarbital y fenitoína- de los lugares de unión a la albúmina.^{21,36} Así por ejemplo, se han descrito porcentajes de fenitoína libre del 11% en neonatos con bilirrubina normal y aproximadamente 20% en los neonatos con valores de bilirrubina de 20 mg/dL.⁴⁷

1.2.1.3. Otros factores

La masa muscular disminuida, alteraciones de la afinidad por los tejidos, permeabilidad de membrana y alteraciones hemodinámicas son ejemplos de otros factores que también pueden influenciar la distribución de los fármacos en neonatos. La mayor permeabilidad del sistema nervioso central (SNC) a determinados fármacos lipofílicos, como es el caso de la fenitoína, puede deberse a la composición del cerebro inmaduro (menor contenido en mielina) y al mayor flujo sanguíneo cerebral comparado con el adulto.⁴³ La mayor permeabilidad de los tejidos neonatales, como es el caso del SNC o de los eritrocitos, a algunos fármacos (digoxina, teofilina) puede asimismo contribuir al mayor Vd de distribución que presentan estos fármacos en este grupo poblacional. Por otro lado, la disminución de la unión o penetración de los fármacos en los tejidos y consecuente disminución de la concentración de fármaco en el órgano o tejido diana afecta sin duda a la eficacia de los mismos. Tal es el caso del fenobarbital, cuya relación cerebro/plasma aumenta con la edad, lo que explicaría, en parte, los casos de fallo terapéutico en el control de convulsiones neonatales. En el caso de la digoxina se ha observado una concentración en eritrocitos que es 2,5 veces más elevada que en adultos. También se concentra más en el miocardio.

Enfermedad renal y hepática, hipoproteinemia debido a malnutrición, fibrosis cística, quemaduras, neoplasias, cirugía, traumatismos y acidosis pueden disminuir además la unión de fármacos a las proteínas plasmáticas debido a disminución de la síntesis proteica o a competición por los sitios de unión.³⁶

1.2.2. Metabolismo

Generalmente el metabolismo de los fármacos es substancialmente más lento en lactantes que en niños y adultos. Si bien la función enzimática se encuentra generalmente disminuida en el neonato, esta se ve compensada por un tamaño relativamente mayor del hígado con relación al adulto. Existen diferencias significativas en lo que respecta a la maduración de las distintas vías metabólicas para un neonato o lactante. Por ejemplo, la sulfatación se encuentra bien desarrollada mientras que la glucuronidación está subdesarrollada en este grupo poblacional.⁴⁸ Esto explica el metabolismo del paracetamol en lactantes, para el que no llega a producirse un retraso en la eliminación debido a que el déficit de conjugación con el ácido glucurónico es compensado por la conjugación sulfúrica.⁴⁹ Otro ejemplo ilustrativo, sin embargo infausto, es el síndrome del bebé gris atribuible al cloranfenicol que no es otro que el resultado de la disminución del metabolismo de este antibiótico a cargo de la glucuronil-transferasa, responsable de dar origen a un metabolito inactivo.³⁶ Esta vía metabólica parece depender de la edad y puede tardar varios meses en alcanzar su desarrollo definitivo al año de vida.

La biotransformación hepática es sin duda el proceso con mayor impacto en el metabolismo y consecuente eliminación de fármacos en el niño en desarrollo. La mayoría de fármacos son lipofílicos y requieren sufrir una biotransformación en compuestos más hidrosolubles antes de sufrir inactivación y posterior eliminación del organismo. Aunque las reacciones de biotransformación pueden tener distintos emplazamientos (plasma, piel, pulmones y riñón), la mayoría de ellas ocurren en el hígado con la posterior eliminación de los metabolitos por vía renal, pulmonar o biliar. Las reacciones de biotransformación hepática pueden incluir reacciones de Fase I (oxidación, reducción, hidrólisis y desmetilación) y Fase II (conjugación con sulfato, glucurónico, glicina, glutatona e hipurato; acetilación y metilación). Puesto que la mayoría de compuestos son eliminados por más de una vía metabólica, los cambios postnatales en la eficiencia de las reacciones de Fase I y Fase II, diferencias en la velocidad y patrón de desarrollo y cambios en la distribución hepatocelular y en la expresión de enzimas de Fase I y Fase II pueden tener un impacto significativo en las características cualitativas y cuantitativas del metabolismo hepático en el neonato y en el lactante.⁵⁰ La Tabla 7 recoge algunos ejemplos de fármacos cuya biotransformación hepática está comprometida en neonatos en comparación con adultos, reflejándose en un aumento de la semivida de eliminación.

Tabla 7. Tipo de reacción metabólica y semivida de eliminación de fármacos en neonatos y en adultos.⁴²

Fármaco	Tipo de reacción	$t_{1/2}$ neonato (h)	$t_{1/2}$ adulto (h)
Reacciones de Fase I			
Fenitoína	Oxidación	21	18
Teofilina	Desmetilación	24	6
Meperidina	Hidrólisis	6	3
Fenobarbital	Hidroxilación	60	24
Reacciones de Fase II			
Morfina	Glucuronoconjugación	7	2-3
Paracetamol	Glucuronoconjugación	3,5	2
Bilirrubina	Glucuronoconjugación	1,5	0,4

Abreviaturas: ND, no disponible.

De un modo general, el metabolismo hepático está disminuido en neonatos debido a la disminución del flujo sanguíneo hepático, recaptación celular de fármacos, actividad enzimática hepática y excreción biliar. La recaptación hepatocelular y el transporte intra-hepático de fármacos pueden estar disminuidos al nacer debido a que las concentraciones de proteínas receptoras o ligandinas en los hepatocitos también están disminuidas. Esto resulta en una disminución del aclaramiento hepático de fármacos cuyo metabolismo obedece a mecanismos saturables (es decir, fármacos con coeficientes de extracción y aclaramiento intrínseco bajos).^{43,44} Las concentraciones de las proteínas receptoras aumentan de forma significativa durante los primeros diez días de vida.^{35,51}

1.2.3. Excreción renal

El riñón es el principal órgano excretor de los fármacos y sus metabolitos. Los tres procesos básicos que contribuyen a la eliminación renal de medicamentos son la filtración glomerular, la secreción y reabsorción tubulares. En el recién nacido el peso del riñón respecto a la masa corporal es el doble que en el adulto. A pesar de ello, los mecanismos de aclaramiento renal están subdesarrollados y la capacidad de eliminación renal del neonato está significativamente comprometida al nacimiento.³⁶ Los dos factores que condicionan principalmente el desarrollo de la función renal son la edad gestacional y los importantes cambios hemodinámicos registrados durante los primeros días de vida, caracterizados inicialmente por resistencias vasculares altas y flujo sanguíneo bajo.⁵² Los cambios anatómicos y funcionales profundos sufridos por el riñón durante la gestación tardía y desarrollo postnatal precoz son responsables del aumento de la eficacia depuradora renal en los primeros meses de vida.⁵³ Estos procesos pueden requerir desde varias semanas hasta un año después del nacimiento para desarrollarse plenamente.²⁵ La maduración de la filtración glomerular y de la funcionalidad tubular renal ocurre a velocidades distintas, justificando la variabilidad interindividual observada en el rendimiento de la eliminación

renal en este grupo poblacional. Por otra parte, el flujo sanguíneo renal es un importante determinante del filtrado glomerular y tiene, por lo tanto, una clara influencia sobre la excreción de los medicamentos. El riñón del neonato sólo recibe el 5-6% del gasto cardíaco comparado con el 15-20% que recibe el adulto. El flujo sanguíneo renal aumenta desde 12 mL/min al nacer hasta 140 mL/min al año de edad. Por lo tanto, la función renal está comprometida en el momento del nacimiento, tanto en los neonatos a término como en los prematuros.

El desarrollo anatómico y funcional del riñón continúa durante toda la gestación hasta el período postnatal precoz. Las nefronas, que constituyen la unidad funcional del riñón, van aumentando en número hasta el momento en que la nefrogénesis se completa en torno a las 36 semanas de gestación, por lo que antes de este período los cambios en la función renal se correlacionan principalmente con el aumento del número de nefronas.⁵³ La nefrogénesis incompleta en el neonato prematuro puede así comprometer las funciones glomerular y tubular. Los procesos de maduración funcional y de crecimiento explican los cambios en la capacidad de eliminación renal observados en el neonato a término.^{53,54} En general, la maduración funcional postnatal del riñón está asociada al aumento de flujo sanguíneo renal, mejoría de la eficiencia de la filtración glomerular y crecimiento y maduración de los túbulos renales y procesos tubulares.⁵⁴ Puesto que la eliminación renal depende del balance entre filtración, secreción y reabsorción, las predicciones del aclaramiento renal de los fármacos que se eliminan por más de uno de estos mecanismos puede resultar difícil en el neonato en pleno proceso de maduración.

1.2.3.1. Filtración glomerular

La capacidad de filtración glomerular está significativamente disminuida durante las etapas fetales.⁵³ El parto desencadena el incremento de ambos, gasto cardíaco y flujo sanguíneo renal, y el descenso dramático de la resistencia vascular renal, así como la redistribución del flujo sanguíneo en los riñones.^{53,55} Estos cambios hemodinámicos conducen a un rápido aumento de la filtración glomerular durante el período postnatal precoz.⁵⁶

Al nacer, la filtración glomerular, normalizada por área de superficie corporal, es aproximadamente 10-15 mL/min/m², pero aumenta a 20-30 mL/min/m² en las 2 primeras semanas de vida.⁴⁴ El aclaramiento de inulina, que es una medida muy próxima a la velocidad de filtración glomerular, es un 30-50% de los valores del adulto en el neonato a término, cuando se expresa por área de superficie corporal.⁵⁷ A los 6 meses de edad la filtración glomerular, normalizada por el área de superficie corporal, se aproxima a los valores del adulto (73 mL/min/m²).⁵⁸ El perfeccionamiento de la capacidad de filtración glomerular se traduce en un aumento del aclaramiento renal de compuestos que se eliminan principalmente por filtración glomerular. La filtración glomerular de los fármacos se ve influenciada por la unión a proteínas, el flujo sanguíneo renal, el área y naturaleza del filtro (membrana glomerular).

El incremento postnatal de la filtración glomerular se correlaciona con la edad gestacional

más que la edad postnatal.⁵⁶ Los neonatos prematuros, y especialmente los de MBP al nacer con menos de 30 semanas de edad gestacional, exhiben de media valores de filtración glomerular, así como un patrón de desarrollo, más bajos durante las primeras 2 semanas de vida postparto comparados con el neonato a término.⁵⁸ Con la finalización de la nefrogénesis y maduración de la filtración glomerular, los incrementos en la capacidad de filtración glomerular en el neonato prematuro avanzarán a la misma velocidad que en un neonato a término. Aun así, a los 9 meses de edad, el valor absoluto de la filtración glomerular es menor en los niños prematuros de MBP que en niños a término con la misma edad postconcepcional. Este retraso funcional de la filtración glomerular en niños prematuros es una consideración importante a tener en cuenta cuando se estima la capacidad de eliminación renal. La Figura 1 ilustra el desarrollo postnatal de las vías de aclaramiento

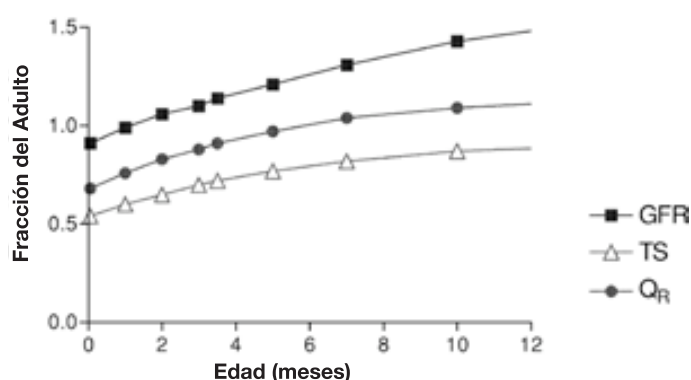


Figura 1. Patrón general de desarrollo postnatal de las vías de aclaramiento renales en neonatos y lactantes (GFR, Velocidad de filtración glomerular; TS, Secreción tubular QR, Flujo sanguíneo renal).³⁶

renal, expresadas como fracción de los valores de aclaramiento en adultos, y curiosamente la filtración glomerular, expresada en mL/min/kg, es muy similar a la del adulto.³⁶

Las concentraciones de creatinina sérica están aumentadas en todos los neonatos al nacer, reflejando concentraciones maternas. En neonatos sanos >30 semanas de edad gestacional, la creatinina sérica disminuye de forma constante durante la primera semana de vida

hasta 0,4 mg/dL. Las concentraciones de creatinina sérica en neonatos prematuros de MBP ≤30 semanas de edad gestacional son significativamente más altas que las de sus homólogos a término, incluso a los nueve meses de edad postnatal corregida.⁵⁹

El aclaramiento de fármacos eliminados principalmente por filtración glomerular (ej. digoxina, vancomicina y aminoglucósidos) se correlaciona significativamente con la velocidad de filtración glomerular. Por tanto, debe tenerse en consideración este parámetro durante el desarrollo de pautas de dosificación para estos fármacos. Por ejemplo, varios trabajos demuestran la existencia de correlación entre el aclaramiento de creatinina (CRCL) y edad postnatal, CRCL y peso como también con la edad postconcepcional.⁶⁰⁻⁶² Las pautas posológicas que incorporan estos factores son, por lo tanto, más susceptibles de originar concentraciones dentro del intervalo terapéutico.

Otras condiciones que pueden comprometer la filtración glomerular, y disminuir el aclaramiento renal durante el periodo perinatal, son asfixia, disminución del gasto cardíaco, enfermedad renal, o tratamiento concomitante con indometacina.^{63,64} Los episodios de hipoxia, hipercapnia, hipotensión y disminución del gasto cardíaco que ocurren durante la asfixia son responsables de la disminución significativa de la velocidad de filtración glomerular. Mecanismos compensatorios como el aumento de la formación

de prostaglandinas renovasculares constrictoras pueden complicar aún más la situación.³⁵ Como consecuencia, los regímenes de dosificación de fármacos que se eliminan por vía renal deben disminuirse de forma empírica en neonatos con asfixia severa. La administración concomitante de indometacina y fármacos como aminoglucósidos, vancomicina y digoxina origina el incremento significativo de las concentraciones de los segundos, por lo que se recomienda disminuir las dosis de estos fármacos cuando se instaura un tratamiento concomitante con indometacina.⁶⁵⁻⁶⁸ Se ha sugerido, por ejemplo, disminuir la dosis de digoxina en un 50% cuando es administrada concomitantemente con indometacina.⁶⁵ Por el contrario, se requiere un aumento de la dosis para fármacos, como por ejemplo tiazidas y diuréticos del asa, que dependen de la velocidad de filtración glomerular para alcanzar concentraciones terapéuticas intraluminales y ejercer así su efecto terapéutico.²¹ Los neonatos pretérmino pueden exhibir disminución de la capacidad de filtración glomerular, principalmente durante el primer mes de vida, por lo que la furosemida, que de los diuréticos es la que depende menos de la filtración glomerular, es el diurético de elección en neonatos.

1.2.3.2. Secreción y reabsorción tubular

En cuanto a la función tubular, los túbulos renales presentan un grado de inmadurez morfológico y funcional al nacer.³⁶ El desarrollo anatómico incompleto de los túbulos renales compromete a la vez el transporte pasivo, la secreción activa y procesos de reabsorción. Además de la limitación del tamaño tubular y la madurez funcional, el escaso flujo sanguíneo peritubular, la capacidad reducida de concentración urinaria y el pH urinario disminuido pueden comprometer aun más la funcionalidad tubular renal en el recién nacido. En general, el desarrollo tubular renal, la maduración de los sistemas de transporte tubular renal y la redistribución del flujo sanguíneo a áreas secretoras del riñón contribuyen al incremento de la funcionalidad tubular renal durante el desarrollo postnatal.^{69,70}

Así, la secreción tubular es un proceso activo que requiere energía y la participación de una proteína transportadora. Este proceso se encuentra disminuido en el neonato y se pone de manifiesto en fármacos que se comportan como ácidos débiles. Entre las 32-35 semanas de gestación ocurre una rápida maduración de las células tubulares proximales. La secreción tubular es cerca de 20 a 30% el valor en el adulto y madura más lentamente que la filtración glomerular. No obstante, aunque su actividad se duplica en los primeros 7 días de vida, la secreción tubular no alcanza los valores del adulto hasta las 30 a 40 semanas de vida postnatal.^{71,72} Cerca del año de vida, la secreción tubular es diez veces mayor que en momento del parto.^{43,44} Existe por ello una disminución del aclaramiento de fármacos que se eliminan por secreción tubular proximal en neonatos. Este es el caso de la furosemida, penicilinas, tiazidas, atropina y morfina. La secreción tubular puede sin embargo ser estimulada en el riñón inmaduro tras exposición continuada a determinado tipo de fármacos. Se han descrito casos de estimulación de las vías secretoras tubulares de algunos substratos, con el subsiguiente incremento de la eliminación (y por tanto, de

los requerimientos de dosis), por penicilina, ampicilina y dicloxacilina.^{43,73}

En la excreción renal activa y reabsorción intervienen varios sistemas de proteínas. El desarrollo postnatal de estos sistemas, que tiene lugar en el epitelio tubular renal y su impacto sobre la eficacia de la eliminación renal en el neonato, permanece en gran parte desconocido. Desde el punto de vista funcional, el riñón exhibe capacidad reducida para excretar ácidos orgánicos débiles como penicilinas, sulfamidas y cefalosporinas.⁷⁴ La capacidad de los riñones del neonato para excretar p-aminohipurato (PAH), un sustrato para los transportadores de aniones orgánicos, es el 20-30% de la capacidad del adulto, completándose su maduración alrededor de los 7-8 meses de vida.⁷⁰ Los prematuros y los niños a término excretan la furosemida -sustrato de la vía de transporte de la PAH- lentamente obedeciendo a una semivida de 19,9 y 7,7 horas, respectivamente, comparativamente con la semivida en adultos que es de 0,5 horas.^{75,76} La exposición *in utero* o postnatal a determinados agentes puede inducir o inhibir las funciones de transporte tubular renal.⁷³ La inhibición o inducción de este sistema puede justificar la variabilidad observada en los valores de aclaramiento renal en neonatos y lactantes. Por otro lado también el pH relativamente bajo, en comparación con el adulto, puede influenciar la reabsorción de ácidos y bases orgánicos débiles, y las diferencias encontradas en la eliminación de los fármacos pueden reflejar la discrepancia encontrada en lo que respecta a los valores de pH urinario.⁴³

La reabsorción tubular, un proceso pasivo concentración-dependiente, también se encuentra disminuida en el neonato como consecuencia de la disminución de la filtración glomerular y reducción de la carga de filtración.⁴² El bajo pH urinario registrado en neonatos resulta en un aumento de la reabsorción de ácidos débiles (disminución del aclaramiento) y en una disminución de la reabsorción de bases débiles. Además, la variación diurna del pH urinario no se presenta hasta los 2 años de edad postnatal.⁷⁷

La inmadurez anatómica y funcional del riñón del neonato conduce a la disminución de los aclaramientos renales de compuestos durante el periodo postnatal precoz. Diferencias en la velocidad de desarrollo de la filtración glomerular y la función tubular (es decir, el desequilibrio glomerotubular) y el potencial para inducir o inhibir el transporte glomerular y tubular renal pueden suponer efectos variables y complejos sobre la eliminación renal.⁵⁶

1.3. Influencia de los factores patológicos sobre la farmacocinética (disposición) neonatal

1.3.1. Enfermedades respiratorias

Las enfermedades respiratorias en el neonato pueden tomar distintas formas incluyendo síndrome de distrés respiratorio (SDR), síndrome de aspiración meconial, taquipnea transitoria del recién nacido, hemorragia pulmonar masiva, neumonía, displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Al nacer, los mamíferos experimentan el paso de una respiración placentaria a una

pulmonar.⁷⁸ El aire atmosférico sustituye al líquido pulmonar fetal, estableciéndose una interfase aire-líquido en los alvéolos. A término, esta transición es posible porque la presencia de surfactante pulmonar, fosfolípido que reviste los alvéolos en condiciones normales, mantiene una mínima tensión superficial en la interfase alveolar, facilitando la respiración. En el recién nacido pretérmino, el pulmón inmaduro carece de surfactante pulmonar, y por ello, no se establece una adecuada capacidad residual funcional, apareciendo un cuadro de dificultad respiratoria conocido como síndrome de dificultad o distrés respiratorio, también llamado enfermedad de la membrana hialina como resultado de la apariencia histopatológica en la autopsia. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y afecta a un 60-80% de los neonatos menores de 30 semanas de edad gestacional. Clínicamente, se manifiesta por un distrés respiratorio obvio acompañado de aleteo nasal, recesión costal, taquipnea y necesidad de soporte ventilatorio con oxígeno. Este síndrome, considerado la principal patología respiratoria en neonatos, puede acompañarse de asfixia perinatal, pudiendo ésta afectar profundamente a la función renal. De hecho, la hipoxemia grave o prolongada causa oliguria y suele acompañarse de un cuadro clínico de hipotensión, hipovolemia, acidosis metabólica y respiratoria que también pueden influir en la función renal.

Otra situación clínica que produce también hipoxia neonatal es el síndrome de aspiración meconial.^{78,79} El meconio es la primera descarga intestinal del recién nacido. Suele ser de color verdoso y está constituido por células epiteliales, mucus y bilis. El síndrome de aspiración meconial consiste en una aspiración intrauterina por parte del feto de líquido amniótico contaminado con meconio antes del parto o durante el mismo. Puede determinar una obstrucción de las vías aéreas, interferir con el intercambio gaseoso, aumentar las resistencias vasculares pulmonares o producir una dificultad respiratoria grave. Contrariamente al SDR, el riesgo de aspiración meconial aumenta con la postmadurez (>42 semanas). En un 10-20% produce neumotórax o neumomediastino. El tratamiento de soporte incluye aspiración endotraqueal y corrección de la hipoxia y acidosis, entre otros.⁷⁹

Ciertos estados patológicos como el shock y la sepsis contribuyen a disminuir de forma efectiva el flujo sanguíneo y la funcionalidad de muchos órganos traduciéndose en alteraciones farmacocinéticas. Un factor adicional que puede producir cambios fisiológicos con impacto en la eliminación de algunos fármacos es la ventilación mecánica. Esta se utiliza para tratar o prevenir la insuficiencia respiratoria puesta de manifiesto por hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria. Los efectos de la ventilación mecánica se resumen en una disminución del gasto cardíaco por disminución del retorno venoso sistémico, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo renal, hepático y en general, visceral. La disminución del gasto cardíaco puede llegar hasta un 35%, estando disminuidos además el volumen de inyección, la geometría ventricular, la presión de llenado ventricular y la resistencia vascular pulmonar.⁸⁰ Las alteraciones de la hemodinámica renal pueden llegar hasta un 32% manifestándose con una disminución del flujo sanguíneo renal, de la velocidad de filtración glomerular, del flujo urinario, de la fracción de excreción de sodio y

del aclaramiento de agua libre. No obstante, la ventilación mecánica a largo plazo no está exenta de peligro, pudiendo conducir, principalmente en niños muy prematuros sometidos a soporte ventilatorio prolongado, a displasia broncopulmonar.

1.3.2. Enfermedades cardiovasculares

La insuficiencia cardíaca congestiva puede provenir de defectos anatómicos o, con menor frecuencia, de una insuficiencia funcional. El *ductus arteriosus* es una conexión vascular fetal entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta descendente. En el útero, el *ductus* sirve para permitir a la mayor parte del flujo sanguíneo que sale del ventrículo derecho saltarse la circulación pulmonar y fluir directamente en la aorta descendente. Esta sangre privada de oxígeno se dirige hacia la placenta, donde se reoxigena. Después del nacimiento se produce una constricción espontánea del ductus, redirigiéndose el flujo sanguíneo hacia los pulmones. La tensión de oxígeno, la concentración de prostaglandinas y la masa muscular disponible destacan como factores cruciales para el cierre de este vaso. El *ductus arteriosus* persistente en el prematuro es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca congestiva en el período neonatal. Otras causas anatómicas son la comunicación intraventricular, el síndrome de hipoplasia de ventrículo izquierdo o coartación aórtica. La causa funcional puede provenir de miocardiopatías, fístulas arteriovenosas y taquicardias paroxísticas.⁷⁹

Las consecuencias fisiológicas del *ductus* son hipoxia, hipoperfusión, sobrecarga de fluidos e hipercapnia que a su vez producirán alteraciones en el comportamiento farmacocinético de algunos fármacos. El *ductus arteriosus* puede originar una disminución en el flujo sanguíneo renal y hepático dando lugar a una ulterior reducción en la capacidad de eliminación de los fármacos. Para aquellos fármacos que se distribuyen principalmente en el agua corporal, y como consecuencia de la sobrecarga de líquidos, es de esperar un aumento en el volumen de distribución. También, la presencia de acidosis puede disminuir la unión a proteínas plasmáticas y aumentar el volumen de distribución, como ocurre con la teofilina. Para aquellos fármacos con un pKa cercano a 7,4 como el fenobarbital, es de esperar que la hipercapnia produzca un aumento en el volumen de distribución. Otros fármacos que ven alterada su farmacocinética en el *ductus* son digoxina, fentanilo, gentamicina e indometacina.⁶⁶

El edema es una manifestación clínica que se presenta cuando hay un aumento de líquido en el compartimiento intersticial, y que se caracteriza por retención de sodio y agua por aumento de la aldosterona. Suele ser la manifestación de un trastorno clínico primario como el síndrome nefrótico o la insuficiencia renal aguda. Otras causas de edema neonatal son el *shock* grave, la hipoxia, el estrés al frío, la hipoproteinemia grave secundaria a insuficiencia hepática, enteropatía perdedora de proteína, anemia hemolítica y causas metabólicas (ej. fibrosis quística, hiperaldosteronismo, etc.).

No obstante, se observa con frecuencia la presencia de un edema fisiológico durante la primera semana de vida y no se relaciona con trastornos patológicos. Se cree que

es debido a un aumento excesivo de líquido previo a la diuresis fisiológica, cursando con una permeabilidad capilar aumentada y una presión coloido-oncótica disminuida. Este edema se resuelve habitualmente espontáneamente durante la primera semana de vida. La principal consecuencia de este edema es el aumento del volumen de distribución para los fármacos hidrosolubles.

El *shock* se define como un fracaso del gasto cardíaco para sobrevenir a las necesidades metabólicas de los tejidos corporales. Cuando la causa es de origen infeccioso se conoce como *shock* séptico. Los signos típicos del *shock* incluyen leucocitosis, fiebre, taquipnea, taquicardia y hipoperfusión en los órganos. La respuesta metabólica inicial del organismo es la aparición de un estado hiperdinámico, por liberación de catecolaminas, con aumento del gasto cardíaco, consumo de oxígeno y aumento de la glucosa. Existen también pérdidas de nitrógeno como consecuencia de la producción de proteínas de fase aguda, macrófagos y linfocitos. Existe por tanto una inhibición en la utilización de oxígeno y nutrientes.

La respuesta cardiovascular consiste en vasodilatación que el organismo intenta compensar con taquicardia. Se observa depresión miocárdica, mayor pérdida de fluidos pudiendo llegar a producirse un fallo multiorgánico donde pulmón, riñón e hígado son los órganos principalmente afectados.⁸⁰ Cuando existe un fallo circulatorio y cardíaco agudo los mecanismos compensatorios homeostáticos intentan asegurar el flujo sanguíneo máximo en órganos vitales, como el corazón y cerebro, a expensas de tejidos periféricos y órganos de eliminación. La disminución del flujo sanguíneo hepático y renal junto con la hipoxemia, las alteraciones fluido-electrolíticas, desequilibrios ácido-base y cambios en la unión a proteínas plasmáticas, alteran el perfil farmacocinético de gran número de medicamentos.

1.3.3. Enfermedades renales

Todas las situaciones capaces de modificar la hemodinámica renal pueden retrasar la maduración del riñón o reducir temporalmente una función renal ya de por sí comprometida. A este respecto, el riesgo de insuficiencia renal y sus consecuencias en la eliminación de los fármacos aumentan en condiciones tales como anoxia perinatal, desnutrición, hipotensión como consecuencia de distrés respiratorio, *ductus arteriosus* persistente, sepsis, insuficiencia cardíaca, diarrea y deshidratación.⁴³

El riñón del neonato es muy sensible a la privación de oxígeno. En términos de excreción renal de fármacos, un episodio hipóxico leve de corta duración afecta principalmente a las funciones tubulares, y puede estar seguido, en condiciones de hipocapnia, por un aumento en la diuresis. Sin embargo, un episodio de mayor duración puede afectar a la filtración glomerular debido a una disminución persistente en la perfusión renal, dando lugar posteriormente a oliguria.⁸¹

En todas estas situaciones es de esperar la reducción en el aclaramiento de aquellos fármacos que se eliminan por vía renal. En aquellos casos en lo que sea necesario

administrar un diurético es de esperar una respuesta limitada debido a que la velocidad de filtración glomerular es baja y la función tubular inmadura. Además, para aquellos fármacos, como la furosemida, que se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas y que ejercen su acción de forma intraluminal, la presencia de proteínas en el filtrado urinario puede reducir considerablemente la fracción libre de fármaco y por ello, su efecto.

1.3.4. Desnutrición

La desnutrición es una condición fisiopatológica compleja en la cual ocurren simultáneamente varios trastornos o deficiencias. La malnutrición puede alterar procesos farmacocinéticos, respuesta a los fármacos y toxicidad. Estudios con fármacos y nutrientes evidencian retraso o disminución en la absorción, disminución de la unión de varios fármacos a proteínas plasmáticas, fluctuaciones en el volumen de distribución, alteración de la capacidad biotransformadora y conjugadora hepática, disminución de la eliminación de conjugados y disminución de fármacos eliminados por vía renal.⁸² Los niveles en estado de equilibrio estacionario de algunos fármacos sugieren acumulación. Los problemas en la biodisponibilidad a consecuencia de la desnutrición observados para ciertos fármacos son debidos a efectos divergentes de procesos farmacocinéticos. Atendiendo a que los medicamentos se administran más frecuentemente por vía oral, alteraciones de su solubilidad en agua o grasa, ionización a distintos valores de pH, y su biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal, comprometen la absorción. Si bien es cierto que una pequeña alteración en la absorción no es relevante en medicamentos con amplio margen terapéutico, lo mismo no puede afirmarse para medicamentos de estrecho margen terapéutico. Por otro lado, también el riesgo clínico de toxicidad aparenta ser mayor en niños malnutridos. La cinética de eliminación determinada por una curva concentración plasmática-tiempo de cloranfenicol, antipirina, paracetamol y sulfadiazina reveló que la semivida plasmática estaba aumentada y la constante de la velocidad de eliminación disminuida en niños malnutridos comparados con niños con nutrición normal.⁸³ La Tabla 8 refleja la relación que guarda el perfil fisiopatológico alterado en la desnutrición y los procesos farmacocinéticos relacionados.

Tabla 8. Fisiopatología y su relación con la farmacocinética.⁸²

PERFIL FISIOPATOLÓGICO	PROCESO FARMACOCINÉTICO AFECTADO
Tracto gastrointestinal	
Hipoclorhidria Atrofia y disfunción mucosa y gástrica Alteraciones tiempo tránsito intestinal Compromiso función pancreática Alteración flora microbiana intestinal	Absorción Circulación enterohepática Metabolismo de la pared y bacterias del intestino
Composición corporal	
Alteraciones metabolismo proteico/ lipídico Alteraciones <i>turnover</i> y disponibilidad Desequilibrio composición agua corporal Disminución sodio, potasio, magnesio	Unión proteínas plasmáticas Interacción fármaco-receptor Recaptación celular y distribución Retención y eliminación
Hígado	
Alteraciones ultraestructurales (retículo endoplasmático) Disminución síntesis proteica Acumulación lipídica	Biotransformación Excreción hepática y biliar Circulación enterohepática Metabolismo de primer paso
Riñón	
Filtración glomerular disminuida Disfunción función tubular	Aclaramiento renal
Alteraciones cardiacas	
Alteración débito cardíaco Aumento volumen cardíaco Prolongación tiempo circulación	Flujo sanguíneo del órgano Perfusión tisular
Funciones endócrinas	
Niveles hormonales Alteración metabolismo intermediario	Unión proteína/ receptor Distribución Biotransformación
Función inmunológica	
Alteración inmunidad	Afecta mecanismo de inmunodeficiencia iatrogénica

La composición corporal del ser humano está constituida por masa magra -con un componente muscular y visceral y que a nivel energético en su combustión genera 4 Kcal/gramo-, masa grasa o tejido de reserva -con una relación de 9 Kcal/gramo-, masa esquelética -sin aporte energético-, y agua corporal intracelular y extracelular. Esta composición varía con la edad y la variación de estos compartimentos está influenciada por la nutrición y su valoración constituye un índice del estado nutricional.⁸⁴ Los prematuros y niños constituyen uno de los períodos donde más se ve modificada esta variación del estado nutricional. La Tabla 9 ilustra las diferencias en la composición corporal del feto y del recién nacido de acuerdo con la edad gestacional.

Sin duda existe una relación entre la desnutrición y el aumento de la morbimortalidad (incremento de infecciones, retraso del cierre de las heridas, inmunodepresión, hipoalbuminemia con edemas e incremento de la estancia hospitalaria).

Tabla 9. Composición corporal del feto y del recién-nacido en relación con la edad gestacional.⁸⁴

Parámetros		24-25 semanas	27 semanas	33 semanas	40 semanas
Peso	(g)	750	1000	2000	3500
Agua	(%)	87	85,4	79,8	71
	(g)	653	854	1596	2485
Proteínas	(%)	8,8	9	10,1	12,4
	(g)	66	90	202	434
Grasa	(%)	1	2,3	6,5	15,1
	(g)	7,5	23	130	530
Glucógeno	(%)	0,3	1	1	1,5
	(g)	2,5	10	20	50

Nota: Glucógeno: 4,1 Kcal/g; Grasa: 9 Kcal/g.

Por otro lado, es también conocido que la disminución en el aporte de sustratos durante la primera fase del embarazo puede afectar al crecimiento del feto desde el inicio, por lo que éste presentará menor tamaño y menor peso, produciéndose malnutrición fetal con alteración proporcional del crecimiento. Si esta disminución ocurre durante el último tercio de la gestación no se producirá un acúmulo de sustancias de reserva fetales, principalmente la síntesis de tejido adiposo, necesaria para la adaptación del feto a la vida extrauterina. La alteración del crecimiento será asimétrica (no proporcional). Entre estos dos casos extremos, existen también situaciones intermedias cuya severidad depende del tiempo y de la intensidad de la privación.

Desde el punto de vista práctico, se considera retraso en el crecimiento intrauterino cuando el feto o recién nacido presenta un peso que está en más de dos desviaciones estándar por debajo de la media o por debajo del percentil 10. El peso ha sido el indicador nutricional neonatal más utilizado hasta la fecha y se ha considerado como el parámetro de referencia de la valoración del estado nutricional. Atendiendo al peso, los neonatos se suelen dividir en tres grupos:

- Peso elevado para la edad gestacional (PEEG): Cuando el peso se sitúa por encima del percentil 90.
- Peso adecuado para la edad gestacional (PAEG): Cuando se sitúa entre los percentiles 10 y 90.
- Bajo peso para la edad gestacional (BPEG): Cuando el peso se sitúa por debajo del percentil 10.

Los cambios farmacocinéticos a consecuencia de desnutrición se producen a nivel de todos los procesos del ADME (acrónimo de Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) por lo que resulta imprescindible conocer el efecto del estado nutricional sobre un determinado medicamento y su farmacocinética de tal manera que permita optimizar el efecto terapéutico a la vez que minimizar la eventual toxicidad.⁸²

2. FARMACOLOGÍA DE LA VANCOMICINA EN EL NEONATO

La septicemia neonatal tardía, causada por estafilococo coagulasa negativo, se correlaciona con el pronóstico en este grupo poblacional y la vancomicina -un antibacteriano glucopéptido que se usa en unidades pediátricas, incluyendo neonatales, desde los años 50- continúa siendo un antibacteriano de elección para este tipo de infección. En el presente capítulo se abordará el uso de la vancomicina en neonatos desde que se empezó a administrar este antibiótico en neonatos, hace más de cinco décadas.

2.1. Farmacodinamia

2.1.1. Aspectos generales en neonatos

A pesar de los avances de los cuidados intensivos neonatales y pediátricos, la bacteriemia nosocomial sigue siendo la causa predominante de infección nosocomial y un factor determinante de morbilidad y mortalidad en UCINs.^{85,86} Las bacterias responsables de las infecciones precoces en neonatos son con mayor frecuencia el estreptococo del grupo B, enterococo, enterobacteriáceas y *Listeria monocytogenes*. La infección nosocomial tardía tiende a ocurrir tras la primera semana de vida, y la contaminación ocurre con frecuencia por contacto humano. En neonatos de MBP al nacer, la incidencia de septicemia neonatal nosocomial es del 17%, cerca de tres veces superior a la septicemia congénita. El CoNS y el enterococo son los patógenos más frecuentes, siendo el *Staphylococcus epidermidis* el más común en pacientes con catéteres umbilical o central. Microorganismos gramnegativos como *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp* y *Serratia spp* son también patógenos comunes. El CoNS es el microorganismo que con mayor frecuencia se asocia a infección nosocomial en la mayoría de UCINs,⁸⁷ siendo la vancomicina el antibiótico de elección para su tratamiento.⁸⁸ La resistencia a la penicilina y a la cloxacilina es muy común entre los estafilococos coagulasa negativos, contrastando con la resistencia a la vancomicina que continúa siendo rara.⁸⁸ Ello ha dado lugar a un incremento del uso de la vancomicina en las UCIN, al cual contribuyen en gran manera el incremento de la tasa de supervivencia del recién-nacido, especialmente el pretérmino, el aumento de la duración de la estancia hospitalaria y el uso creciente de técnicas invasivas como por ejemplo la ventilación mecánica y los catéteres intravasculares.^{2,89,90} Así, el recién-nacido prematuro inmunológicamente comprometido es especialmente susceptible a infecciones por grampositivas, contribuyendo el *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos hasta el 55% de las infecciones nosocomiales tardías en neonatos.^{2,4,89} La septicemia neonatal tardía tiene un impacto significativo en el desenlace y la duración de la estancia hospitalaria. Esta infección puede conducir a un aumento de la estancia hospitalaria en 14-25 días y la mortalidad en este subgrupo poblacional es dos veces más alta que en neonatos que no presentan sepsis tardía, siendo la sepsis responsable de más

del 45% de las muertes que ocurren después de las dos semanas tras el ingreso.^{2,7,10}

La vancomicina se usa ampliamente como antibacteriano empírico para el tratamiento de las infecciones de catéter en neonatos. Este glucopéptido se ha usado en pacientes pediátricos, incluyendo neonatos, desde el final de los años 50, en el siglo pasado. Tal como pasó con los adultos, cayó en desuso en la década siguiente debido a efectos indeseados como la erupción cutánea generalizada y flebitis, y, más importante, sordera e insuficiencia renal, atribuibles principalmente al mayor grado de impurezas presentes en las preparaciones comercializadas originalmente. La revitalización del interés por este antibiótico surgió en los años 80, impulsada por el cambio observado en la sepsis tardía. Si los organismos responsables de la sepsis de inicio precoz poco habían cambiado desde entonces, no se observaba lo mismo en la sepsis tardía, con el establecimiento del estafilococo coagulasa-negativo como un patógeno clínicamente significativo para la septicemia neonatal y la aparición de cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a la metilicina en UCINs.^{88,91,92} Así, cuando la probabilidad de sepsis severa por CoNS es elevada -por ejemplo, en un bebé gravemente enfermo de 5 a 14 días con un catéter silástico y posiblemente trombocitopenia- es aconsejable iniciar el tratamiento empírico con vancomicina; una alternativa como imipenem debe ser reservada para brotes de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).⁹⁷ La Tabla 10 recoge algunos de los antibióticos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de la sepsis tardía.⁹³

Tabla 10. Regímenes antibióticos recomendados para el tratamiento empírico de la sospecha de sepsis tardía (con cultivo de líquido cefalorraquídeo -LCR- normal).

SOSPECHA DE INFECCIÓN POR	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO
SARM	Vancomicina y Cefotaxima
Cepas productoras de BLEE	Imipenem o Meropenem

Abreviaturas: SARM, *S. aureus* resistente a la metilicina; BLEE, betalactamasas de espectro extendido.

Es recomendable reducir la duración del tratamiento antibiótico. Si los resultados de los cultivos sistémicos son negativos, se ha de suspender el tratamiento antibiótico 2 a 3 días después, no habiéndose constatado recaídas de los recién-nacidos en estas circunstancias.

Otra práctica común es iniciar cobertura antibiótica profiláctica en presencia de dispositivos invasivos como es el caso de los catéteres umbilicales arteriales o venosos, drenaje intercostal, o incluso tubo endotraqueal. Sin embargo, el uso de antibioterapia profiláctica está desaconsejado porque no sólo no previene la sepsis si no que conduce muy probablemente a la selección de organismos multirresistentes.⁹⁴

2.1.2. Eficacia

La actividad bactericida de la vancomicina se basa en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, impidiendo la polimerización del peptidoglicano de la pared celular.^{88,95}

Concretamente, los glucopéptidos se unen al terminal D-alanil-d-alanina del pentapéptido precursor del peptidoglicano mediante cinco puentes de hidrógeno. Esto implica que la vancomicina tan sólo pueda ejercer su efecto sobre bacterias en crecimiento. Secundariamente, al inhibir el crecimiento celular altera la permeabilidad celular y la síntesis de RNA.

La vancomicina ejerce su efecto bactericida sobre diferentes bacterias Grampositivas aeróbicas y anaerobias. En general, las cepas de *S. epidermidis* y *S. aureus* son susceptibles a la vancomicina, aunque la aparición de cepas con resistencia intermedia a la vancomicina empieza a ser un factor de preocupación creciente, que trataremos más adelante.^{96,97} La vancomicina manifiesta actividad bacteriostática frente a enterococos.⁹⁸

La vancomicina continúa siendo usada como tratamiento de primera elección para el tratamiento de infecciones por estafilococos coagulasa negativos en neonatos.⁹⁹ Esta elección se debe principalmente a la actividad *in vitro* que manifiesta este antimicrobiano. Adicionalmente, la resistencia a la vancomicina en las UCINs sigue siendo muy poco común y no parece haber aumentado en los últimos años. La vancomicina también se utiliza para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), pero no se han realizado hasta la fecha estudios de eficacia en este grupo de pacientes. A pesar de ser un antibiótico antiguo, en realidad los datos de eficacia clínica de vancomicina en adultos o en pediatría son escasos, ya sean descriptivos de tratamientos con vancomicina o comparada con cloxacilina o teicoplanina. Los regímenes asociados a una concentración plasmática máxima y mínima entre 18-47 mg/L y 2-13 mg/L, respectivamente, revelaron tasas de eficacia aceptables, aunque el fracaso en estos grupos de tratamientos fue el mismo para ambos rangos de concentraciones plasmáticas.^{94,100}

En un estudio preliminar, Schaad y cols¹⁰¹ evaluaron la susceptibilidad de 20 cepas de *S. aureus* y 6 cepas de *S. epidermidis* encontradas en neonatos, lactantes y niños (n=55). Excepto para una cepa de *S. aureus* tolerante, las demás cepas aisladas presentaban una concentración sérica bactericida igual o superior a 1:8 para concentraciones de vancomicina ≥ 12 mg/L. En un trabajo posterior, los mismos autores evaluaron la relación entre las concentraciones máximas (18,4-57,1 mg/L) y mínimas (3,1-18,8 mg/L) y la actividad antiestafilocócica en 21 de los 33 pacientes incluidos en el análisis.¹⁰¹ Excepto para un paciente que presentaba septicemias recurrentes debido a una cepa de *S. aureus* tolerante, la totalidad de las muestras restantes presentó ratios bactericidas entre 1:8 y 1:32 frente al microorganismo aislado. Con excepción de un paciente, todos los restantes mejoraron clínicamente con el tratamiento. Naqvi y cols¹⁰³ observaron una curación clínica en 16 de los 17 lactantes de bajo peso severamente enfermos. El único fallo terapéutico se observó en un paciente con endocarditis recurrente causada por una cepa de *S. aureus* resistente a la vancomicina. Las concentraciones séricas en pico y en valle fueron 30,4-57,8 y 9,5-15,1 mg/L, respectivamente. Lisby-Sutch y Nahata¹⁰⁴ describieron 11 lactantes a los cuales se determinaron las concentraciones bactericidas de vancomicina para los microorganismos aislados. Así, las concentraciones inhibitorias séricas fueron $\geq 1:8$ en 10 de las concentraciones séricas máximas, variando éstas entre 10 y 45 mg/L. Reed y cols,¹⁰⁵

en su estudio en el cual los lactantes fueron tratados de sepsis por *S. epidermidis*, 14 de los 15 pacientes incluidos presentaron curación clínica, con concentraciones máximas iniciales entre 18,8 y 73,3 mg/L y concentraciones mínimas entre 5,1 y 38 mg/L. No se proporcionaron datos de susceptibilidad y todos los pacientes fueron tratados previamente con aminoglucósidos y un betalactámico. Por último, Pawlotsky y cols,¹⁰⁶ en un estudio incluyendo neonatos prematuros, demostraron que la perfusión continuada de vancomicina fue efectiva en 13 casos documentados de infección invasiva con concentraciones entre 3 y 37,6 mg/L.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, el incremento del uso de glucopéptidos puede ser la consecuencia del mayor número de infecciones por *S. aureus* y *Enterococcus spp*, de la existencia de brotes epidémicos por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) o del mayor reconocimiento del potencial patógeno de los estafilococos coagulasa negativos.¹⁰⁷ El estudio, conocido como EPINE, reveló además una disminución del uso de cloxacilina (del 15,6% al 10,4%), hecho que llama la atención teniendo en cuenta el aumento de las infecciones por *S. aureus*.¹⁰⁶ Los autores atribuyen esta disminución a diferentes causas: aumento de la incidencia de SARM, inclusión generalizada de los glucopéptidos en los protocolos de síndromes febriles sin sustituirlos posteriormente en caso de sensibilidad a la cloxacilina, o el intento de cubrir simultáneamente otros patógenos, como es el caso de los enterococos. En lo que respecta a la teicoplanina, los estudios comparativos con vancomicina en neonatos son escasos o prácticamente inexistentes.¹⁰⁸

La farmacodinamia antibiótica describe el impacto que tiene un agente antimicrobiano sobre una diana patógena, basándose en la farmacocinética del fármaco y en la actividad microbiológica presentada frente al mismo patógeno, junto con la susceptibilidad del patógeno hacia el fármaco. Los tres parámetros farmacodinámicos utilizados normalmente en la práctica antimicrobiana son: (1) el ratio entre la concentración plasmática máxima y la concentración mínima inhibitoria (CMI) (C_{max}/CMI); (2) el ratio entre el área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo (AUC) versus la CMI (AUC/CMI); (3) la duración del intervalo de dosificación durante el cual las concentraciones plasmáticas están por encima de la CMI ($T > CMI$). Por ejemplo, el ratio C_{max}/CMI ha demostrado predecir la eficacia de los aminoglucósidos, AUC/CMI describe mejor la eficacia de fluoroquinolonas, glucopéptidos y cetólidos, y $T > CMI$ describe mejor la eficacia de macrólidos y betalactámicos.⁹⁴

Así, y basándose en estudios microbiológicos *in vitro*, se estableció tradicionalmente que las concentraciones mínimas de vancomicina deberán estar entre 4 y 10 mg/L.^{12,13,109} Evidencia más reciente demuestra, no obstante, que concentraciones mínimas en torno a estos valores pueden ser insuficientes para garantizar una penetración adecuada de tejidos y alcanzar tasas de erradicación para cepas más resistentes, lo que ha conducido a que se establecieran recientemente nuevos intervalos para las concentraciones mínimas de vancomicina equivalentes a 10-15 mg/L en administración intermitente, e incluso superiores (15-20 mg/L) para cepas más resistentes.¹⁷⁻¹⁹ Se han sugerido valores similares en neumonía y meningitis, mientras que para perfusión continua de

vancomicina en pacientes críticos se aboga mantener la concentración media en estado de equilibrio estacionario (Css) entre 15-25 mg/L.¹¹ Hasta la fecha, la eficacia clínica y microbiológica de la vancomicina en neonatos sólo ha sido específicamente evaluada en un número restringido de pacientes. No se conocen datos definitivos que correlacionen concentraciones séricas y efecto terapéutico en este grupo de pacientes. Asimismo, los episodios de nefrotoxicidad y ototoxicidad relacionados con vancomicina son raros en neonatos, y aunque hasta la fecha no se ha podido demostrar si guardan relación con las concentraciones séricas, recientemente se publicó un estudio en neonatos y niños que no descarta esta posibilidad.¹¹⁰ Si bien los autores han alertado de un mayor potencial nefrotóxico de la vancomicina en niños con concentraciones mínimas por encima de 15 mg/L, en su carta al editor Moffet y cols¹¹¹ alertan de una serie de limitaciones en el diseño del estudio e interpretación de los resultados, que podrían comprometer la generalización de los resultados. Los resultados de este estudio se discuten más adelante (sección 2.1.4.2. Nefrotoxicidad).

2.1.3. Mecanismos de resistencia

Desde su introducción en los años 50 hasta hace aproximadamente una década, no se habían descrito resistencias bacterianas a vancomicina; sin embargo, su creciente utilización ha condicionado la aparición de las primeras bacterias resistentes a este antibiótico. Se ha demostrado que este hecho presenta un impacto clínico importante en enterococos y en estafilococos, fundamentalmente coagulasa negativos.¹¹²

Los primeros casos de resistencia adquirida de enterococos surgieron a mediados de los años 80, primero en Europa y después en Estados Unidos, donde un número creciente de organismos resistentes se convirtieron en un problema importante en un número cada vez mayor de centros.²²³ Datos obtenidos del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) revelaron un aumento de la resistencia a la vancomicina superior a 20 veces entre 1889 y 1995 entre los aislados nosocomiales de enterococos.¹¹⁴

La resistencia a vancomicina, bien estudiada en enterococos, se produce como consecuencia de la síntesis de proteínas de membrana inducida en las bacterias resistentes, que impedirían la unión de vancomicina al terminal D-alanil-d-alanina del pentapéptido, evitando, por tanto, su acción inhibitoria sobre la síntesis de la pared bacteriana.⁹⁵ Estas proteínas al parecer actúan como carboxipeptidasas y, por tanto, producen la separación del terminal D-ala del pentapéptido, sitio de fijación de vancomicina. La resistencia en enterococos ha sido relacionada con por lo menos cuatro genes y tipos de resistencia, Van A, Van B, Van C y Van D. Estos genes de resistencia presentan por lo menos dos atributos alarmantes.⁹⁵ Primero, la descripción de la transferencia de enterococo Van-A resistente de aves de corral y animales domésticos a humanos, posiblemente resultado del uso de avoparcina como estimulador del crecimiento en animales. Segundo, se ha demostrado la transferencia de resistencia a la vancomicina del enterococos al *S. aureus* en el laboratorio y se teme la emergencia de este fenómeno en clínica.

Se han identificado dos proteínas en cepas de *E. faecium* y *E. faecalis*, cuya síntesis puede ser inducida genéticamente y transmitida por conjugación.⁹⁵ La resistencia entre los glucopéptidos no es siempre cruzada, habiéndose aislado cepas de estafilococos coagulasa negativos resistentes a teicoplanina, pero sensibles a vancomicina, mientras que los enterococos con resistencia adquirida a la vancomicina son generalmente resistentes a teicoplanina.

Tal como ha sido mencionado anteriormente, tradicionalmente se han usado los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para predecir la eficacia antibiótica; sin embargo, hay un interés creciente en el uso de estos parámetros para minimizar el desarrollo de resistencias. Así, el *locus* constituido por el gen regulador accesorio (*agr*) estafilocócico, particularmente el *agr* grupo II, fue asociado con susceptibilidad reducida o resistencia del *S. aureus* a la vancomicina. Experimentos recientes sugieren que el ratio AUC/CMI podría ser eventualmente utilizado para identificar exposiciones a vancomicina asociadas con la aparición de resistencia en el *S. aureus*.⁹⁴ En general, los ratios AUC/CMI pueden ser aditivos, y las terapias combinadas podrían representar una aproximación al descenso de la tasa de aparición de resistencia bacteriana asociada con la terapia antimicrobiana. No obstante, los autores concluyen que son necesarios más estudios para que esta conclusión sea verificada.⁹⁴

Más recientemente, como resultado de la aparición de un número cada vez más significativo de resistencia a glucopéptidos, el CDC publicó unas recomendaciones específicas con el objetivo de reducir el desarrollo y transmisión de *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina.¹¹⁴ Primero, el personal del laboratorio deberá usar un método cuantitativo basado en la CMI para detectar aislados de *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos. La prueba de susceptibilidad a vancomicina usando el método de difusión por disco no es fiable para detectar aislados de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a glucopéptidos. Segundo, deberán implementarse programas de educación dirigidos al personal sanitario sobre las precauciones a tener sobre el control de la infección por *S. aureus* con resistencia intermedia a los glucopéptidos; el cumplimiento de las precauciones deberá ser vigilado por especialistas en control de infección. Tercero, el personal de control de infección y de laboratorio deberá implementar medidas de vigilancia para *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos, especialmente en poblaciones de riesgo, tales como pacientes sujetos a diálisis y en caso de fallo terapéutico al tratamiento con vancomicina. Asimismo, estas recomendaciones señalan que en el caso de que se identifique un *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos, deberá notificarse de inmediato al organismo de salud estatal y al CDC para que se pueda facilitar el soporte epidemiológico y de laboratorio adecuado.

Según Smith y Jarvis,⁹⁶ la aparición de cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a los glucopéptidos amenaza con reposicionarnos en la era anterior al descubrimiento de los antibióticos. Para prevenir la aparición adicional de este tipo de resistencia, así como la muy temida resistencia total a la vancomicina, en cepas de *S. aureus*, el uso de vancomicina deberá ser optimizado, deberían potenciarse los métodos de laboratorio adecuados para

la detección de patógenos resistentes, y las medidas de control de infección deberán ser seguidas de forma estricta en pacientes infectados o colonizados.

2.1.4. Efectos indeseados

La toxicidad asociada a vancomicina ha sido objeto de numerosos estudios; ésta puede dividirse en efectos indeseados asociados con la perfusión y toxicidad relacionada con el fármaco.

El problema descrito con mayor frecuencia es el síndrome del “cuello rojo” o del “hombre rojo”, una erupción mediada por la liberación de histamina y que afecta a la cara, la parte superior del tórax, la espalda y los brazos. Este fenómeno, asociado con prurito, zumbido, rubor, taquicardia y *shock* suele relacionarse con una perfusión rápida.¹¹⁵ Se ha descrito en neonatos y niños y Schaad y cols¹⁰¹ lo atribuyeron a perfusiones con duración inferior a una hora, pero también se ha observado en perfusiones de más de una hora en 7 pacientes de 20 evaluados por Odio y cols.¹¹⁶

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en un 5 a 14% de pacientes pediátricos,¹¹⁷ que consisten en exantemas, fiebre, escalofríos y, rara vez, reacciones anafilactoides, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis.¹¹⁸ Éstas reacciones se producen con menor frecuencia gracias a la utilización de preparados altamente purificados.

Se ha descrito neutropenia reversible, eosinofilia y rara vez trombocitopenia y agranulocitosis; se ha constatado que la neutrofilia es más frecuente en tratamientos de duración superior a una semana o en pacientes a quienes se había administrado una dosis total acumulada de 25 g o superior.¹¹⁹ Una revisión reciente de la literatura sugiere que, más que con la dosis total diaria, dosis total acumulada, o dosis supraterapéuticas de vancomicina, la neutropenia inducida por vancomicina estará más probablemente asociada a tratamientos de duración superior a 7 días, ya que la mayoría de episodios se ha descrito para tratamientos de una duración superior a 20 días.¹²⁰ Los autores sugieren monitorizar el recuento diferencial de glóbulos blancos (incluyendo recuento absoluto de neutrófilos) una vez a la semana en pacientes tratados con vancomicina durante más de 7 días.

Puede producirse nefrotoxicidad, incluidos casos excepcionales de nefritis intersticial, particularmente a dosis elevadas o en pacientes con factores predisponentes, pero la frecuencia ha disminuido por la mayor concienciación sobre el problema y el control adecuado de las concentraciones plasmáticas y de la función renal.^{101,121,122}

La ototoxicidad también se ha relacionado con la administración de vancomicina,¹²³ y es más probable en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas, con alteraciones renales o con pérdida de audición preexistente. Puede evolucionar después de la retirada del fármaco y puede ser irreversible. La pérdida de audición puede ser precedida de acúfenos, lo que debe considerarse como un signo para interrumpir el tratamiento; lamentablemente, y por razones obvias, esta señal de alerta no se aplica a neonatos.

La vancomicina es irritante.^{124,125} La administración local puede producir tromboflebitis; aunque puede reducirse al mínimo por la perfusión lenta de soluciones diluidas y mediante el empleo de diferentes lugares de perfusión. La extravasación puede causar necrosis tisular.

A causa de su escasa absorción, se han descrito relativamente pocos efectos indeseados tras la administración oral de vancomicina, aunque se han producido alteraciones digestivas.

Se describen a continuación los tipos de toxicidad asociada a la administración de vancomicina en neonatos y lactantes.

2.1.4.1. Síndrome del Hombre Rojo (SHR)

El SHR se sabe hoy que es una reacción peculiar relacionada con la perfusión de vancomicina, caracterizada más frecuentemente por *rash* muscular o maculopapular en el cuello, cara, parte superior del tronco y extremidades superiores. También puede afectar a grandes áreas del cuerpo y a las extremidades inferiores, pudiendo acompañarse de taquicardia o bradicardia, incluso parada cardíaca. Otros signos característicos de este síndrome son aumento de la temperatura, hipotensión, prurito y *rash* eritematoso, principalmente en cara, cuello y espalda.¹²⁶ En lactantes, el *rash* está asociado a disminución de la perfusión tisular, frialdad en las extremidades, aumento de las necesidades de oxígeno y letargia.

Aunque inicialmente atribuible a las impurezas encontradas en las preparaciones de vancomicina, este efecto indeseado sigue persistiendo en la actualidad por lo que se le atribuye una naturaleza idiosincrásica.¹²⁷ No obstante, el mecanismo desencadenante de este efecto indeseado sigue sujeto a controversia. Se ha postulado que la hipotensión provocada por la vancomicina puede atribuirse a la vasodilatación periférica consecuencia de la liberación de histamina, a disfunción miocárdica secundaria, a la liberación de histamina endógena o a una depresión inotrópica directa sobre el corazón.^{127,128} Los trabajos llevados a cabo hasta la fecha, ya sean experimentos animales o estudios realizados en pacientes en tratamiento con vancomicina, no han podido aclarar si realmente la vancomicina induce la liberación de histamina de forma generalizada, de ahí que se aboga tenga la reacción un carácter idiosincrásico.

Suele aparecer durante o inmediatamente después de la administración iv de vancomicina, tanto al principio como a lo largo del tratamiento, generalmente es autolimitado y disminuye cuando se interrumpe la administración de la misma. En casos graves es necesario el uso de corticosteroides, antihistamínicos y otras medidas especiales.

La velocidad de infusión es un factor determinante, habiéndose descrito una incidencia del 7,3% cuando se administra una dosis de 15 mg/kg de vancomicina en menos de treinta minutos, aumentando al 35% cuando la misma dosis es administrada en menos de diez minutos. Healy y cols¹²⁹ observaron que cuando una dosis de 15 mg/kg se administra durante una hora, la incidencia de signos compatibles con SHR es mucho mayor que cuando la duración de la perfusión alcanza las dos horas. La administración intravenosa

lenta minimiza el riesgo de efectos indeseados relacionados con la perfusión.

El SHR ha sido descrito ampliamente en adultos y niños aunque en lactantes y neonatos la información es escasa y limitada a unos pocos casos. De hecho, hasta la fecha sólo tres artículos publicados en la literatura describen la aparición de un cuadro compatible con este síndrome en 4 neonatos asociados la mayoría a la administración rápida, por error, de vancomicina.^{128,130,131} La falta de nuevos casos descritos en la literatura estará probablemente relacionada con la instauración de pautas de administración muy claras, principalmente en neonatos, según las cuales la vancomicina debe ser administrada en perfusión lenta de por lo menos una hora.

2.1.4.2. Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad ha sido objeto de evaluación en varios estudios con neonatos, aunque raramente de forma específica. Son varios los estudios en los cuales no se ha detectado nefrotoxicidad; el total de pacientes incluidos fue de 61 y fueron tratados entre 4 a 28 días, con concentraciones séricas que variaron entre 1,9 y 92,5 mg/L.¹⁰⁹ Dos estudios llevados a cabo previamente por Schaad y cols,^{101,102} mostraron que no había diferencia entre la urea y/o creatinina basales y post-tratamiento en veinte neonatos, lactantes y niños. Jarette y cols¹³² tampoco encontraron signos clínicos o bioquímicos de fallo renal en un grupo de 11 pacientes en los que se determinó la creatinina basal. Sin embargo, otro estudio¹²¹ mostró un incremento superior a 0,3 mg/dL de la creatinina sérica en tres de un grupo de 20 neonatos de MBP al nacer; en dos de los neonatos la creatinina se normalizó a los pocos días de finalizado el tratamiento, si bien el tercer paciente falleció aunque no se detectaron alteraciones renales relacionadas con nefrotoxicidad asociada al fármaco. Gous y cols¹³³ no pudieron demostrar un incremento de la creatinina sérica media en 15 lactantes entre los días 0, 2 y 8 del tratamiento; tres de los pacientes presentaron un incremento superior al 50% de su creatinina sérica, pero éstos estaban además en tratamiento concomitante con aminoglucósidos, hecho también observado en otro caso clínico publicado.¹³⁴ Otro caso clínico mostró un aumento de la creatinina sérica inducido por vancomicina en dos niños, la cual se normalizó tras ajustar las concentraciones de vancomicina dentro del intervalo terapéutico.¹³⁵ Naqvi y cols¹⁰³ no encontraron evidencia de toxicidad renal en 17 neonatos y lactantes tratados durante 10-42 días; todos los pacientes fueron expuestos simultáneamente a aminoglucósidos. Asimismo, 20 neonatos de MBP al nacer no presentaron alteración de la creatinina sérica durante el tratamiento con vancomicina que duró de 4 a 13 días.¹³⁶

En un estudio con vancomicina en perfusión continua, se observó un incremento reversible de la creatinina sérica en sólo uno de entre 53 neonatos.¹⁰⁶ El efecto de la administración simultánea de vancomicina y un aminoglucósido fue evaluado de forma prospectiva en 61 lactantes;¹³⁷ no hubo evidencia de toxicidad renal, de anormalidad en la creatinina sérica o en el análisis de orina. Finalmente, Bhatt-Mehta y cols¹³⁸ estudiaron el efecto de las concentraciones máximas (C_{max}) sobre la función renal en neonatos con una edad

postconcepcional media equivalente a 32,4 semanas. Los pacientes se dividieron en dos grupos: $C_{\max} \leq 40$ mg/L (n=61) y $C_{\max} > 40$ mg/L (n=8). Se definió nefrotoxicidad por duplicación de la creatinina sérica, aunque sorprendentemente ésta no fue detectada en el grupo con concentraciones máximas elevadas. En los demás 61 pacientes este efecto fue observado 6 veces, pero la duplicación de los valores de la creatinina sérica > 53 $\mu\text{mol/L}$ sólo fue observado en tres pacientes. Otro dato interesante refiere que los picos de vancomicina > 40 mg/L sólo fueron observados en neonatos con creatinina sérica basal > 53 $\mu\text{mol/L}$ (0,6 mg/dL), no observándose este incremento en los pacientes con aumentos de la creatinina sérica durante el tratamiento. Esta asociación fue encontrada también para concentraciones mínimas > 10 mg/L. Esta observación permite suponer que concentraciones séricas de vancomicina elevadas no son la causa pero sí el resultado de la disfunción renal, como se observa a menudo en la práctica clínica.

Más recientemente, McKamy y cols¹¹⁰ llevaron a cabo un estudio para evaluar la incidencia de nefrotoxicidad asociada al uso de vancomicina y potenciales factores de riesgo de nefrotoxicidad en niños de edades entre 1 semana de vida postnatal (y mayores de 37 semanas de edad postconcepcional) y 19 años. En este estudio, 14% de los pacientes presentaron nefrotoxicidad y el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad aumentó a más del triple en niños con concentraciones mínimas de vancomicina por encima de 15 mg/L de media. Aunque los resultados corroboran datos previamente publicados para adultos,^{139,140} cabe resaltar las limitaciones del estudio que pueden comprometer la generalización de los resultados. En primer lugar, los autores defienden que al ser un estudio retrospectivo no se ha podido calcular el aclaramiento basal de creatinina con orina de 24 horas; no obstante, la nefrotoxicidad evaluada de acuerdo a un incremento de la creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dL o un incremento $\geq 50\%$ de la creatinina basal medidos en dos días consecutivos les ha permitido la comparación con estudios realizados en adultos. Moffett y cols¹¹¹ sugieren que de no haberse calculado el aclaramiento de creatinina de acuerdo con la fórmula desarrollada especialmente para neonatos por Schwartz y cols,¹⁴¹ que contempla factores como la edad gestacional y la talla, la representatividad y extrapolación de los resultados puede estar limitada principalmente en este grupo poblacional. En segundo lugar, la identificación de la furosemida como potencial factor de riesgo de nefrotoxicidad asociada a vancomicina puede estar influenciada por el hecho de que esta se administra con frecuencia a pacientes con disfunción renal para incrementar la diuresis. Además, la información sobre potenciales factores de riesgo es limitada; un diseño prospectivo sería probablemente más adecuado para atajar esta problemática. Finalmente, no se puede descartar que niveles mínimos de vancomicina más elevados no sean la consecuencia de insuficiencia renal basal; en esta situación los pacientes tendrían más dificultad en eliminar la vancomicina pudiendo así alcanzar concentraciones mínimas más elevadas incluso a dosis bajas.

Debe resaltarse que no existen datos de nefrotoxicidad a largo término en neonatos. Este debería ser un aspecto a abordar en estudios de seguimiento prospectivo.

De lo expuesto se concluye que la nefrotoxicidad inducida por vancomicina en neonatos es rara, reversible y no guarda una relación clara con las concentraciones séricas de vancomicina.

2.1.4.3. Ototoxicidad

Aunque la información sobre ototoxicidad inducida por vancomicina sea escasa, este antibiótico se ha granjeado la fama de ser potencialmente vestibulo y cocleotóxico; aunque ello parece atribuible al mayor índice de impurezas que presentaban las formulaciones de vancomicina al principio de ser comercializadas.¹⁴² Por este motivo, las revisiones sobre la ototoxicidad asociada al tratamiento con vancomicina indican que el número real de casos es bastante reducido, y un examen más minucioso sugiere que en la mayoría de los casos en los que se observó pérdida de audición, los pacientes también habían recibido tratamiento con un aminoglucósido.

La ototoxicidad de la vancomicina se puede manifestar a través de toxicidad coclear (*tinnitus* y/o pérdida de oído) o toxicidad vestibular (ataxia, vértigo, náusea/vómitos, nistagmo). En los episodios de ototoxicidad iatrogénica, caracterizada predominantemente por *tinnitus* y pérdida auditiva transitoria, parece ser que el *tinnitus* precede la pérdida auditiva, manifestándose ésta con mayor intensidad, tal como se observa para los aminoglucósidos, en la gama de frecuencias altas (8-16 Hz).¹⁴³ La vestibulotoxicidad asociada a vancomicina resulta difícil de evaluar en pacientes ingresados puesto que la mayor parte se encuentran en cama. En el caso concreto de los neonatos, y por razones obvias, la vestibulotoxicidad es aún más difícil de demostrar por lo que los estudios se refieren sólo a pérdidas auditivas. Existen estudios en animales que reportan toxicidad secundaria a vancomicina en combinación con un aminoglucósido, existiendo sin embargo poca evidencia de ototoxicidad asociada a vancomicina en monoterapia.^{144,145} La información disponible sobre la ototoxicidad asociada a vancomicina en humanos es escasa, y los pocos estudios disponibles no evidenciaron diferencias respecto a los resultados obtenidos en estudios realizados en animales.^{95,146-148}

La información disponible sobre ototoxicidad asociada a vancomicina en neonatos es incluso más escasa, con una prevalencia que varía entre 0,1 a 0,3%. Los neonatos ingresados en una UCIN presentan un riesgo más elevado de desarrollar pérdidas auditivas neurosensoriales.^{95,96} Asimismo deberá ser considerada la presencia de uno o más de los factores de riesgo descritos a continuación: historia familiar de pérdida auditiva, infecciones perinatales, meningitis, peso al nacer <1500 g, hiperbilirrubinemia, asfixia, síndrome de distrés respiratorio, ventilación mecánica y administración de diuréticos y antibióticos, en especial aminoglucósidos y vancomicina. Los autores refieren otro estudio en el cual tras la administración de vancomicina en el segundo o tercer trimestre del embarazo, los neonatos no presentaban pérdidas auditivas.⁹⁵ En la misma revisión, la evaluación a través de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y pruebas de comportamiento auditivo tampoco demostraron la presencia de ototoxicidad en un grupo de 12 pacientes, incluyendo a neonatos y niños. La literatura recoge 5 casos de sobredosis accidental de vancomicina en neonatos prematuros y aunque las concentraciones llegaron a sobrepasar los 300 µg/mL en 2 de los pacientes, no se ha detectado pérdida auditivas en ningún de los casos reportados.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ En un intento de estudiar la probabilidad de aparición de pérdidas auditivas tras la administración de vancomicina en 130 neonatos, de Hoog y

cols⁹⁵ no pudieron demostrar que existiera relación entre la exposición a vancomicina y pérdida auditiva, aún y cuando se administrara un tratamiento concomitante con tobramicina. En este estudio, la exposición a vancomicina definida en términos de duración del tratamiento (>1 semana; n=54) o concentraciones elevadas ya sean máximas (n=4) o mínimas (n=26), no demostraron guardar relación alguna con la presentación de pérdida auditiva. De hecho, el único paciente con $C_{\max} > 40$ mg/L en el que falló la respuesta auditiva troncoencefálica automatizada (RAT-Ao) presentaba un déficit neurológico severo, incluyendo meningitis y VIH, causantes también de pérdida auditiva. Asimismo, los otros tres pacientes con C_{\max} elevadas que mostraron alteraciones significativas en la respuesta auditiva troncoencefálica, presentaron también alteraciones en el SNC (VIH, hidrocefalo) asociadas con pérdida auditiva.

La pérdida auditiva en humanos expuestos al tratamiento con vancomicina es esporádica y hasta la fecha no se ha establecido una relación clara con concentraciones séricas o patrones de enfermedad subyacente. La información en neonatos es escasa pero la ausencia de casos reportados y el estudio antes mencionado sugieren que esta es muy infrecuente y no está relacionada con niveles altos detectados en sangre. Se cuestiona pues la utilidad de la monitorización terapéutica para prevenir la ototoxicidad.

2.1.4.4. Cardiotoxicidad

La literatura recoge tres casos de paro cardíaco tras la administración intravenosa rápida de vancomicina a recién nacidos, dos de cuales tuvieron un desenlace fatal.^{12,152,153}

2.1.5. Indicaciones

Los neonatos, en especial los prematuros, presentan un riesgo elevado para desarrollar infecciones tanto en los primeros días de vida como incluso más tarde en caso de prolongamiento de la estancia hospitalaria. Se calcula que el 5% de recién-nacidos son tratados con antibióticos en los primeros días de vida, pudiendo incrementarse su uso hasta más de 50% en UCINs.¹⁵⁴ La gran difusión del uso de antibioterapia se justifica por la elevada frecuencia de las infecciones neonatales, que conllevan además una elevada morbimortalidad asociada. La mortalidad guarda estrecha relación con la generalización del proceso infeccioso, evolución que es favorecida por el limitado desarrollo del sistema defensivo del recién nacido (RN), en particular del pretérmino, y del RN de bajo peso. En estas circunstancias no es inusual que la muerte sobrevenga rápidamente en horas o en días a pesar de un diagnóstico y un tratamiento correctos.

En la actualidad, la vancomicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones neonatales causadas por las cepas patógenas de *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a penicilinas.

2.1.5.1. Sepsis neonatal

Los microorganismos patógenos pueden contaminar al RN a nivel de la piel y/o mucosas respiratoria o digestiva y posteriormente, según sus características, dividirse y ser capaces de atravesar la barrera mucocutánea y alcanzar el torrente circulatorio.¹⁵⁵ En relación con el modo de contaminación, se pueden diferenciar las sepsis de transmisión vertical, causadas por gérmenes presentes en el canal genital materno que contaminan al feto por vía ascendente (progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico) o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto; las sepsis nosocomiales, debidas a microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología (principalmente en las UCIN) que infectan al niño a través del personal sanitario (manos infectadas) y/o del material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado, y las sepsis comunitarias, debidas a microorganismos que contaminan el RN en su domicilio y que son muy infrecuentes.

La clínica de la sepsis es muy variada, pudiendo el RN presentar sintomatología cardiorrespiratoria (taquicardia, bradicardia, taquipnea, fases de apnea, en los RN conectados a un respirador, mayores requerimientos respiratorios, etc.), sintomatología digestiva (intolerancia digestiva, vómitos, distensión abdominal, etc.) y sintomatología neurológica (depresión neurológica, irritabilidad, convulsiones, etc.).¹⁵⁵ En la exploración es posible constatar impresión de gravedad (aspecto séptico), ictericia y hepatoesplenomegalia. A medida que el cuadro empeora puede aparecer *shock* séptico (oliguria, hipotensión, relleno capilar lento, etc.) y/o coagulación intravascular diseminada (petequias, equimosis, alteraciones de la coagulación y de las plaquetas, etc.). Se debe destacar que en los RN prematuros la clínica más frecuente es la presencia de fases de apnea y/o taquicardia. Respecto a los parámetros clínicos sistémicos de sepsis, estos incluyen hemograma alterado (nº de neutrófilos aumentado o disminuido, índice de neutrófilos inmaduros/maduros >0,2 o de inmaduros/totales >0,16; nº de plaquetas <150/mL; etc.), proteína C reactiva (PCR) superior a 100 mg/L y hemocultivo positivo a germen(es) patógeno(s).

Asimismo se suele describir la sepsis neonatal según los dos patrones de presentación en el período neonatal: la sepsis precoz y la tardía.^{155,156} Su distinción tiene relevancia clínica puesto que la sepsis precoz es atribuible a bacterias adquiridas antes y durante el parto, mientras que la sepsis tardía es atribuible a bacterias adquiridas tras el parto, ya sean nosocomiales o comunitarias. La sepsis precoz (primeros 3 días de vida) se presenta de forma fulminante, multisistémica, y está relacionada principalmente con complicaciones obstétricas, como rotura prematura de membranas (>18 horas), corioamnionitis, fiebre materna y prematuridad. La sepsis tardía ocurre tras los primeros 3 a 7 días de vida. El agente etiológico puede no proceder de la madre; de hecho, el origen más frecuente es nosocomial, siendo la vía respiratoria, el tubo digestivo y los catéteres vasculares, las puertas de entrada más frecuentes de la infección.

El tratamiento se fundamenta en la utilización inmediata de antibióticos en presencia de sospecha de sepsis (terapia empírica), para después orientar el tratamiento antibiótico según el resultado del hemocultivo realizado, y respectivo antibiograma, incluyendo

cultivo de LCR en los RN con sepsis tardía, dada su frecuente asociación con meningitis. Atendiendo a que el CoNS es la causa de infección más frecuente de la sepsis tardía nosocomial, el antibiótico de elección es vancomicina o teicoplanina. Hasta la recepción de los cultivos y para cubrir posibles gérmenes gramnegativos, se asocia un aminoglucósido. En la actualidad, la vancomicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones neonatales causadas por *S. aureus* y *S. epidermidis* multirresistentes.

2.1.5.2. Meningitis y abscesos cerebrales

La meningitis neonatal en los países desarrollados constituye una entidad grave, que con frecuencia acompaña a los cuadros de sepsis, especialmente los de aparición tardía. La mortalidad (estimada de 40-58% en países en desarrollo en contraste con 10% en países desarrollados)¹⁵⁷ y el índice de secuelas son altos, ya que en muchas ocasiones se acompaña de ventriculitis, al ser los plexos coroideos de los ventrículos laterales la vía de entrada hematógica de los gérmenes productores de sepsis.

La vancomicina está indicada siempre que se aísle el estafilococo como agente causal, el paciente sea alérgico a penicilinas con reacción cruzada a cefalosporinas o casos más complicados de pacientes inmunosuprimidos o con historia reciente de trauma cerebral o neurocirugía, y para aquellos con catéteres cerebrospinales.¹⁵⁸ La antibioterapia intratecal es controvertida, pero debe plantearse en los cuadros complicados de pacientes con ventriculitis y/o abscesos cerebrales.

2.1.5.3. Enterocolitis necrosante neonatal

La enterocolitis necrosante neonatal (ENN) es un proceso gastrointestinal agudo. Aunque su incidencia es variable (se estima en torno al 1 a 3 por 1000 RN vivos y 1 al 7,7% de los RN ingresados en UCINs), su tasa de morbimortalidad es muy elevada, especialmente en los de menor peso y edad gestacional, y en aquellos que requieren cirugía.^{159,160} Afecta esencialmente, aunque no exclusivamente, a los prematuros.

Su etiología es desconocida, y la patogenia, multifactorial. Diversos factores, como por ejemplo la infección, inestabilidad hemodinámica y alimentación enteral pueden jugar un papel iniciador de la lesión en la mucosa intestinal. Asimismo, los signos iniciales son inespecíficos, similares a la fase inicial de la sepsis, frecuentemente acompañados de distensión abdominal y heces sanguinolentas. El curso clínico suele presentar dos variantes bien definidas; la de curso fulminante y la de curso lento o progresivo.

La de curso fulminante, en RN prematuros o a término, se caracteriza por deterioro clínico brusco, en ocasiones catastrófico, con distensión abdominal aguda, dificultad respiratoria o apnea, acidosis metabólica, hipotensión-*shock* y sangre en heces. Es indistinguible de un cuadro séptico, a menudo con hemocultivo positivo. Cuando no es detectada precozmente, progresa rápidamente a una isquemia intestinal con necrosis intestinal,

peritonitis y sepsis, con una alta tasa de mortalidad. La presentación de curso lento y progresivo, más insidiosa que la primera, ocurre con mayor frecuencia en prematuros de muy bajo peso, evolucionando en 24-48 horas. Iniciada la alimentación enteral, aparecen signos de disfunción digestiva o tolerancia digestiva irregular y cambios en el tránsito intestinal, intolerancia progresiva a la alimentación, retención gástrica biliosa y distensión abdominal intermitente, no dolorosa a la palpación al inicio del proceso.

El tratamiento de la ENN es esencialmente médico: supresión de la alimentación enteral, descompresión abdominal mediante sonda orogástrica, tratamiento antibiótico de amplio espectro, soporte hemodinámico, corrección de los trastornos electrolíticos y de la acidosis. Si se interviene a tiempo, la evolución de la enfermedad suele ser favorable. Sin embargo, en un alto porcentaje de casos (>40%) es preciso recurrir a la cirugía. En los recién-nacidos de MBP, en formas fulminantes y en las de afectación intestinal extensa, que por sus características presentan un estado hemodinámico precario, los resultados son desfavorables.

El tratamiento antibiótico deberá cubrir grampositivos y gramnegativos por lo que está recomendada la asociación de vancomicina con cefotaxima. También se suele añadir metronidazol para cubrir anaerobios, siendo esta la única situación en que se utiliza este antibiótico en neonatos, que presenta una semivida excepcionalmente larga (20 horas en RN a término y 106 horas en RN prematuros) comparada con la presentada en adultos y niños, por lo que requiere especial monitorización. Se ha llegado a utilizar vancomicina por vía enteral para prevenir la enterocolitis necrosante estafilocócica en el RN de MBP, aunque esta práctica ha caído en desuso por el riesgo de incremento de las resistencias que conlleva.¹⁵⁴

2.2. Farmacocinética

El modelo bicompartimental parece el más adecuado para describir la farmacocinética de la vancomicina, a pesar de que un monocompartimental también se considera adecuado en la práctica clínica.^{15,161,162} En neonatos, la persistencia del *ductus arteriosus*⁶⁶ así como el tratamiento concomitante con indometacina^{64,65} o la ventilación mecánica¹⁶³ parecen conducir al aumento del Vd y disminución del aclaramiento. En neonatos la vancomicina se usa casi exclusivamente por vía intravenosa, por lo que a continuación se desarrollarán sus características de distribución y eliminación.

2.2.1. Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{ss}) varía según la edad gestacional de los neonatos entre 0,38 y 0,97 L/kg. En subgrupos poblacionales específicos, especialmente neonatos con ventilación mecánica, el V_{ss} parece aumentado. Existen varios trabajos publicados en la literatura los cuales ponen de manifiesto una

correlación significativa entre la distribución (V_{ss}) y varios parámetros clínicos como es el caso del área de superficie corporal, peso corporal, aclaramiento de creatinina, creatinina sérica y edades gestacional y postconcepcional.^{5,68,89,103,164,165}

No se ha reportado la tasa de unión a proteínas plasmáticas a vancomicina en la población pediátrica;¹⁴ sin embargo, sí se conoce este valor en adultos, en torno al 30-55%.

La vancomicina difunde escasamente al LCR del neonato en condiciones de normalidad (0,2-1 $\mu\text{g/mL}$); pero cuando las meninges están inflamadas se pueden conseguir concentraciones terapéuticas, de hasta 8 $\mu\text{g/mL}$.¹⁵⁴ En niños se han reportado valores en LCR $<0,8$ $\mu\text{g/mL}$, 1 a 12 horas tras la administración de la dosis de vancomicina; otro estudio refiere concentraciones en LCR similares a los adultos, en concentraciones equivalentes al 7-21% de la concentración sérica.⁹⁵ Datos más recientes apuntan a concentraciones en LCR entre 0,2 y 17,3 $\mu\text{g/mL}$, con porcentajes de penetración de la vancomicina en LCR entre 7,1% y 68%.⁹⁵ No se ha podido establecer, sin embargo, una relación clara entre concentraciones en LCR y en sangre, aunque sí entre la primera y los marcadores de inflamación meníngea tal como se ha observado en adultos. Sin embargo, los datos son escasos por lo que no está recomendada la administración de vancomicina en monoterapia para tratar adecuadamente una meningitis estafilocócica. El tiempo de semivida de distribución ($t_{1/2\alpha}$) es de aproximadamente 0,5-1 horas en adultos, mientras que en neonatos y lactantes algunos autores afirman que es más corto, entre 0,05 y 0,49 horas, y otros más largo, hasta 4 horas, dependiendo de la edad gestacional y tratamiento concomitante con dopamina.^{14,95}

2.2.2. Eliminación

La vancomicina se elimina sin metabolizar por el riñón, mayoritariamente por filtración glomerular. En neonatos se ha reportado que el 44% de la dosis puede ser recuperado en orina 8 horas tras la administración de la dosis.¹⁰⁵

El promedio del aclaramiento total del organismo en adultos (0,71-1,31 mL/min/kg) es a menudo superior que el reportado en neonatos y lactantes, aunque los intervalos son similares. En neonatos, el aclaramiento varía entre 0,63 y 1,5 mL/min/kg , dependiendo de la edad gestacional y/o edad postconcepcional.⁹⁵ El $t_{1/2\beta}$ en adultos con función renal normal es de 4-8 horas, mientras que el promedio en neonatos de diferente edad gestacional y postconcepcional puede variar entre 3,5 y 10 horas. A medida que crecen, la $t_{1/2\beta}$ tiende a disminuir por lo que se observan semividas más cortas en los lactantes (3,0-4,1 h) y niños (2,2-3,0 h), que las registradas en adultos y en parte justificadas por el menor V_{ss} y el mayor aclaramiento de vancomicina.

2.2.3. Factores que afectan la disposición de la vancomicina

2.2.3.1. Función renal

Atendiendo a que la vancomicina se elimina mayoritariamente a través del riñón por filtración glomerular, es lógico que exista una asociación entre esta vía de eliminación renal y la excreción del fármaco. Son varios los estudios realizados en neonatos y lactantes que establecen una correlación entre el aclaramiento de vancomicina y la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina.^{93,106,165,166} En lactantes pretérmino y a término, el aclaramiento de creatinina normalizado por el peso muestra una correlación negativa con la creatinina sérica.^{14,106,165,166} Inherente a la relación inversa establecida con la creatinina, también fue posible demostrar una correlación positiva entre el aclaramiento de vancomicina y el de creatinina.^{14,68}

El $t_{1/2\beta}$ guarda correlación positiva con la creatinina sérica.⁹⁵ En caso de fallo renal en fase terminal, el aclaramiento de vancomicina es lento tras hemodiálisis o diálisis peritoneal, obteniéndose niveles por debajo de 4-5 mg/L a los 7 días tras la administración de una dosis de 15 mg/kg en adultos; por ello se considera tradicionalmente que el impacto de estas dos técnicas dialíticas sobre la eliminación de vancomicina de la circulación sistémica es mínimo. En neonatos con fallo renal grave, parece justificarse un régimen de 15 mg/kg una vez a la semana. Estudios más recientes sugieren que la hemodiálisis de alto flujo, la hemoperfusión con cartucho de carbón activado o resinas de intercambio iónico, o incluso la hemofiltración son significativamente más eficaces a la hora de eliminar la vancomicina. La literatura recoge sólo dos casos de neonatos y/o lactantes dializados.^{167,168} Este fue el caso de un neonato con sólo 6 días de vida, diagnosticado con enfermedad renal terminal, al cual se administró una sobredosis, equivalente a 10 veces la dosis normal pero que respondió bien a la técnicas dialítica de hemofiltración vena-vena continua para la eliminación de vancomicina de la sangre.¹⁶⁷ Más recientemente, a un lactante de 2,4 meses de edad y 3,3 kg de peso, que nació prematuramente a las 31 semanas, se le administró una dosis total acumulada de 6 g de vancomicina durante 5 días;¹⁶⁸ su creatinina plasmática se duplicó (pasó de 38 a 78 $\mu\text{mol/L}$) sin que apenas se observaran alteraciones electrolíticas; la diuresis tampoco se vio alterada (2-3 mL/kg/hora). En este segundo caso se realizó con éxito una hemodiálisis intermitente con membrana dialítica de alto flujo. En conclusión, la evidencia publicada favorece fuertemente una relación clara entre la función renal en términos de creatinina sérica o CRCL y el aclaramiento de vancomicina.

2.2.3.2. Edad

Tanto la edad gestacional, la postnatal y la postconcepcional pueden alterar la farmacocinética de la vancomicina. Se discutirá a continuación cada una de ellas, seguida de la discusión de los efectos combinados.

2.2.3.2.1. Edad Gestacional (EG)

El volumen de distribución (V_d) de la mayoría de fármacos es mayor en neonatos que en adultos, especialmente en prematuros, y esto se debe principalmente al mayor porcentaje de agua extracelular presentado por este subgrupo poblacional.

Son varios los trabajos que evidencian una relación significativa entre el aclaramiento de vancomicina no normalizado por el peso (mL/min o L/h) y la edad gestacional, que naturalmente desaparece cuando se normaliza el aclaramiento por el peso corporal.^{68,96,169}

2.2.3.2.2. Edad Postnatal (EPN)

En su revisión, de Hoog y cols⁹⁵ refieren varios trabajos publicados que demuestran la relación existente entre la EPN y el aclaramiento normalizado por el peso (mL/min/kg) o el V_{ss} (L).^{68,89,90,161} Sin embargo, existen otros tantos en los cuales no se ha podido demostrar la existencia de tal relación.^{5,103,105,132,164,170} Hoog y cols mencionan además un par de publicaciones en las cuales sólo el V_{ss} (L), pero no el normalizado por el peso V_{ss} (L/kg), guardaba relación con la edad postnatal.^{90,170}

2.2.3.2.3. Edad Postconcepcional (EPC)

En lo que se refiere a la edad postconcepcional, son varios los trabajos que describen su relación con parámetros farmacocinéticos de vancomicina. Tal como sería de esperar tanto por lo que respecta a la influencia de la EG como a la EPN, se ha podido observar también la existencia de correlación positiva entre la EPC y el desarrollo de la función renal.⁹⁵ Tal como se ha observado para la EPN, sólo el V_{ss} (L) no normalizado mostró una correlación significativa con la EPC.^{5,89,90,105,112}

Concluyendo, la experiencia demuestra que la edad postconcepcional ejerce una influencia más marcada sobre la farmacocinética que las edades gestacional o postnatal.⁹⁵ En la mayoría de estudios donde tanto la influencia de la EPC como la EPN fueron estudiadas, el efecto de la primera (EPC) se impuso al de la EPN, lo que sugiere que el aclaramiento frente a la EPC es el determinante para el perfil farmacocinético de vancomicina en neonatos.

2.2.3.3. Conducto Arterioso Persistente (CAP) o *Ductus Arteriosus*

La persistencia del conducto arterioso es una patología congénita frecuente en recién nacidos. Su incidencia varía en función de la edad gestacional y del peso al nacer, y es mayor cuanto menor es el peso y la edad gestacional. En prematuros de MBP al nacer con síndrome de distrés respiratorio se aproxima al 40% en el tercer día de vida; otros autores sin embargo, apuntan una incidencia del 31% en prematuros con peso inferior a 1500 g, que asciende al 50% en los menores de 1000 g.^{171,172}

El conducto (*ductus*) arterioso es una estructura que permanece abierta durante el desarrollo fetal; su constricción y cierre funcional suele ser espontáneo tras el nacimiento, en los primeros 3 días de vida. Los factores fundamentales relacionados con su cierre son las concentraciones circulantes de prostaglandinas, la presión de oxígeno y la propia musculatura del conducto. En los recién nacidos prematuros, las altas concentraciones de prostaglandinas asociadas a la inmadurez del aparato respiratorio y/o del conducto arterioso contribuyen a la persistencia del mismo. La persistencia de un conducto arterioso con un cortocircuito significativo aortopulmonar puede complicar la evolución de los RN pretérmino; se ha observado que condiciona un aumento del riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar y fallecimiento.

La indometacina se ha usado clásicamente para cerrar farmacológicamente el conducto arterioso, bien de forma profiláctica o una vez diagnosticado. Sin embargo, a pesar de su eficacia, en prematuros lleva asociados efectos indeseables como consecuencia de la disminución de la perfusión cerebral, renal y mesentérica; entre estas, la más notable es la alteración renal transitoria.⁶⁶ Así, la inhibición de la actividad de las prostaglandinas por la indometacina reduce el flujo renal, con decremento de la filtración glomerular, retención de sodio y agua e incremento del peso corporal. En los últimos años han aparecido estudios que concluyen que el ibuprofeno, otro inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, es igual de eficaz en el cierre del CAP, pero con menores efectos hemodinámicos, no condicionando un descenso en el flujo sanguíneo del cerebro, intestino y riñones.¹⁷¹⁻¹⁷³ En una revisión reciente de varios ensayos realizados con ibuprofeno, Ohlsson y cols¹⁷⁴ concluyen que el ibuprofeno es igual de eficaz que la indometacina mientras que reduce el riesgo de enterocolitis necrosante e insuficiencia renal transitoria. Aunque el ibuprofeno reduce el riesgo de oliguria, puede aumentar sin embargo el riesgo de enfermedad pulmonar crónica; de hecho, se ha observado hipertensión pulmonar en tres neonatos después del uso profiláctico del ibuprofeno,¹⁷⁵ aunque este efecto indeseado no se ha observado en otros estudios realizados posteriormente con ibuprofeno para el cierre profiláctico del CAP.¹⁷⁴

Hasta la fecha, son pocos los estudios publicados que abordan el efecto del tratamiento del CAP con indometacina sobre la farmacocinética de la vancomicina en neonatos.^{68,89} Mientras que Asbury y cols⁸⁹ sólo atribuyen el descenso de la funcionalidad renal en uno de cuatro pacientes expuestos a indometacina (n=19), Silva y cols⁶⁸ encontraron un aclaramiento inferior en 26 pacientes que recibieron indometacina y/o ventilación mecánica en un estudio que incluyó 44 pacientes. En ninguno de los estudios se proporcionó información detallada sobre las dosis y el tiempo de exposición al fármaco, ni se especificaron las edades (EPC) de los pacientes. Aunque no pueda extraerse una conclusión definitiva, estos resultados sugieren que el tratamiento farmacológico del CAP con indometacina conduce a un aumento del Vd y una disminución del aclaramiento, por lo que deberá garantizarse la monitorización terapéutica en este grupo de pacientes. Por otro lado, Allegaert y cols¹⁷⁶ publicaron recientemente un trabajo en el cual observaron que el uso de ibuprofeno repercutió en la disminución del aclaramiento aunque este

efecto fue atribuible a la disminución de la función renal, por lo que podría comportarse de forma similar a la indometacina en lo que respecta la influencia sobre la eliminación de vancomicina.

2.2.3.4. Ventilación Mecánica (VM)

La ventilación mecánica es un componente estándar del abordaje de pacientes críticos y se usa ampliamente como soporte respiratorio. Las indicaciones gasométricas de la VM en el periodo neonatal son la presencia de hipoxemia y/o hipercapnia y acidosis, pese al uso de soporte respiratorio no invasivo. Desde un punto de vista clínico, son indicaciones de ventilación mecánica la presencia de distrés severo y/o pausa de apnea. El procedimiento más utilizado para ventilar a RNs es la aplicación de presión positiva intermitente con respiradores de flujo continuo, limitados por presión y ciclados por tiempo.

El efecto negativo de la ventilación artificial con presión positiva sobre la función renal, se traduce en la disminución de la excreción de agua y sodio, estando directamente relacionado con el incremento de la presión intratorácica.¹⁷⁷ Los factores que intervienen en este proceso son: disminución del débito cardíaco, estimulación del sistema nervioso simpático, incremento de la acción de la vasopresina, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la disminución de la liberación del péptido natriurético atrial. Este trastorno del metabolismo hidromineral produce: descompensación del equilibrio dinámico, favorece el aumento de la hipoxia y fallo renal.

La disminución de la funcionalidad renal como resultado de la ventilación mecánica podrá desempeñar un papel relevante cuando se consideran fármacos cuyo aclaramiento dependa fundamentalmente de la filtración glomerular como es el caso de la vancomicina. Además, en el contexto del síndrome de distrés respiratorio neonatal grave, el índice de filtración glomerular se encuentra marcadamente reducido, debido a una disminución del flujo sanguíneo renal secundario a hipotensión, hipoxia, hipoperfusión y acidosis, acompañantes habituales del problema respiratorio.¹⁷⁸ Hoie y cols¹⁷⁹ fueron los primeros en describir la farmacocinética de la vancomicina en seis pacientes con VM; los valores encontrados para el V_{ss} ($0,68 \pm 0,12$ L/kg), aclaramiento ($1,10 \pm 0,32$ mL/min/kg) y $t_{1/2\beta}$ ($7,71 \pm 2,61$ horas) no fueron distintos a los publicados en la literatura para pacientes sin VM, y difieren de los encontrados en otros estudios con RN con oxigenación artificial. Puede que el valor del $t_{1/2\beta}$ encontrado en este estudio estuviera influenciado por el modelo monocompartimental usado en algunos pacientes y la ausencia de pacientes con fallo renal. Unos años más tarde, Amaker y cols¹⁸⁰ estudiaron a un grupo de 12 neonatos a término con una EPN entre 0-6 días sujetos a VM. Éstos presentaron un aclaramiento de $0,78 \pm 0,19$ mL/min/kg, V_{ss} de $1,06 \pm 0,45$ L/kg y $t_{1/2\beta}$ igual a $16,9 \pm 9,5$ horas. El aclaramiento fue inferior al descrito para otros grupos de pacientes con EPC >37 semanas, y el V_{ss} más alto. La creatinina sérica fue relativamente más elevada en estos pacientes, con valores entre 53 y 168 $\mu\text{mol/L}$. En un estudio de casos y controles con 30 pacientes,¹⁸¹ de los cuales 15 estaban sujetos a VM, se observó que la función renal, expresada en términos de creatinina

sérica, fue peor en el grupo con VM ($0,8 \pm 0,1$ vs $0,6 \pm 0,2$ mg/dL); éstos presentaban además un $t_{1/2\beta}$ ligeramente superior (8,29 vs 6,53 horas) y una k_{el} inferior ($0,09$ vs $0,12$ h⁻¹). En su estudio, Capparelli y cols¹⁶¹ también incluyeron un subgrupo de 13 pacientes en VM; éstos presentaron un Vd más elevado y un aclaramiento disminuido en comparación con los demás pacientes. Aunque estos estudios fueron relativamente pequeños y los resultados están de alguna forma enmascarados por diferencias en la función renal, es de esperar un $t_{1/2\beta}$ más largo en pacientes ventilados tratados con vancomicina.

2.3. Dosis e intervalo de administración

Tal como se ha observado para otros fármacos, la dosis y el intervalo de administración de vancomicina están determinados por las concentraciones plasmáticas deseadas y las propiedades farmacocinéticas.

Históricamente, la dosis de vancomicina se tituló de manera que se obtuvieran concentraciones séricas máximas de 20-40 mg/L y mínimas de 5-10 mg/L. Aunque la evidencia científica disponible para avalar cualquiera de estos límites es escasa, trabajos más recientes abogan por la necesidad de concentraciones mínimas de 10-15 mg/L.¹⁶⁻¹⁸ El límite superior de 40 mg/L está basado en uno de los primeros estudios realizados en este sentido, en el cual se describieron episodios de ototoxicidad para concentraciones en pico superiores a 80 mg/L, sugiriendo los autores que los picos no deberían exceder 50 mg/L.⁹⁵ Tal como se ha descrito anteriormente, no existe una relación clara entre ototoxicidad o nefrotoxicidad y las concentraciones séricas. Además, no existe evidencia clínica o microbiológica de aumento de la efectividad de la vancomicina con concentraciones dentro del límite superior establecido. El intervalo de concentraciones correspondiente al límite inferior parece razonable. La CMI de la mayoría de microorganismos sensibles a vancomicina es inferior a 1-2 mg/L. Atendiendo a que la vancomicina se une en un 30-55% a las proteínas plasmáticas, esto significa que las concentraciones mínimas deberán exceder 4 mg/L para permanecer por encima de la CMI durante todo el intervalo terapéutico. Aunque existen algunos informes relacionando nefrotoxicidad con concentraciones mínimas superiores a 10 mg/L, la evidencia disponible es insuficiente para demostrar esta relación.

3. MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Los primeros estudios farmacocinéticos de vancomicina en neonatos fueron realizados aplicando modelos individuales monocompartimentales y métodos de regresión lineal. No cabe duda de la impracticabilidad de esta metodología primaria, puesto que para proceder al estudio farmacocinético individual eran precisos como mínimo dos niveles plasmáticos, lo que conllevaba un riesgo excesivo, principalmente en los neonatos de MBP, asociado al elevado número de extracciones sanguíneas realizadas. Esto se traducía consecuentemente en múltiples transfusiones sanguíneas para compensar la pérdida de volumen sanguíneo sufrida como consecuencia de la necesidad de realizar controles bioquímicos, hematológicos, farmacocinéticos, etc., a la cual habría que sumar una mayor manipulación clínica del neonato que supone un mayor riesgo de infección nosocomial, lo que implicaba un aumento del coste del tratamiento y de la estancia hospitalaria.

El progreso hacia nuevos métodos más sofisticados como es el caso de la estimación bayesiana o los denominados métodos en dos etapas, ha permitido desarrollar nuevas pautas posológicas para la vancomicina en neonatos a través de la caracterización de su farmacocinética mediante modelos de Efectos Mixtos.

Para mayor comprensión se detallan a continuación los métodos disponibles para la estimación de parámetros farmacocinéticos que pueden ser considerados desde dos puntos de vista.¹⁸²

- **Farmacocinética individual**, si se estudia el comportamiento farmacocinético de un fármaco en un individuo en concreto, prestando escasa o nula atención a la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en otros individuos.
- **Farmacocinética poblacional**, si se procura determinar el comportamiento cinético medio de un fármaco y su variabilidad en los diferentes individuos pertenecientes a una determinada población, con el objetivo de individualizar la posología mediante el conocimiento de los factores fisiopatológicos que condicionan la variabilidad observada.

3.1. Estimación de parámetros farmacocinéticos individuales

La estimación de los parámetros que definen la farmacocinética de cada individuo es posible a través de la obtención y determinación de sus concentraciones séricas, proporcionando el cálculo de un régimen posológico adecuado a la situación clínica del paciente. Los principales métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos individuales son los métodos de mínimos cuadrados (regresión lineal y regresión no lineal) y los métodos bayesianos.

3.1.1. Regresión lineal

Se denominan modelos de regresión lineal a los modelos estadísticos que explican la dependencia de una variable dependiente “Y” frente a una o varias variables cuantitativas “X”, mediante la ecuación de una línea recta. Como método de cálculo en farmacocinética, la regresión lineal ha sido ampliamente utilizada debido a la facilidad de linealizar las ecuaciones farmacocinéticas mediante transformaciones logarítmicas.

No obstante la sencillez, rapidez de cálculo y la facilidad de implementación puesto que no necesitan ordenador pudiendo realizarse el cálculo con una calculadora, las limitaciones que presenta condicionan su aplicación práctica en la actualidad a la vista de métodos más sofisticados. En primer lugar, no permite utilizar toda la información disponible del paciente puesto que solamente se emplean los valores de concentración provenientes de un intervalo de dosis, no considerando la información previa del paciente. Por ello, la estimación de los parámetros farmacocinéticos depende de la situación clínica en el momento del estudio farmacocinético, obteniéndose unos parámetros inconstantes en el tiempo y con limitado valor predictivo *a posteriori*. Por otro lado, esto condiciona la extracción de un número de extracciones sanguíneas más o menos elevado en función de la evolución del neonato, con consecuencias inherentes a la pérdida de volumen sanguíneo y mayor manipulación clínica lo que supone un mayor riesgo de infección y consecuente incremento del coste del tratamiento así como de la estancia hospitalaria. Puede producir además errores en la estimación de los parámetros ya que precisa la transformación de los datos de concentraciones en sus correspondientes logaritmos, no permitiendo esta transformación en las varianzas o errores asociados a ellas. Por último, ignora cualquier información poblacional previa disponible sobre el comportamiento farmacocinético del fármaco.¹⁸³ Las ventajas y limitaciones de la regresión lineal se resumen en la tabla a continuación (Tabla 11).

Tabla 11. Ventajas y limitaciones de la regresión lineal.¹⁸⁴

VENTAJAS	LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Sencillez, rapidez y simplicidad de cálculo. • De gran utilidad cuando no se dispone de recursos informáticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • La transformación logarítmica de las concentraciones puede producir errores en la estimación de los parámetros farmacocinéticos. • Un estudio completo necesita un elevado número de extracciones sanguíneas. • Capacidad predictiva limitada.

3.1.2. Métodos de regresión no lineal

En la actualidad se emplean con más frecuencia las técnicas de regresión no lineal, cuya diferencia fundamental es que no requieren la linealización de la ecuación o transformación de las variables originales. El empleo de estos métodos permite el control del sistema en todos los casos en los que se aplicaba previamente la linealización, y además el

correspondiente análisis numérico no presenta dificultades especiales en situaciones en las que por ejemplo:¹⁸⁵

- Se precisan modelos farmacocinéticos complejos.
- Se requiere un análisis multivariable y simultáneo, con variables de la misma o distinta naturaleza, tales como niveles séricos y cantidades excretadas por orina.
- Se presentan al mismo tiempo procesos con distintos órdenes de reacción.
- Se dispone para un mismo paciente de datos provenientes de distintas administraciones, con tiempos de muestreo iguales o diferentes en cada intervalo y/o cambios de las dosis empleadas e incluso de la vía de administración.

A diferencia de la regresión lineal, para el ajuste de las funciones en regresión no lineal se utilizan distintos algoritmos de búsqueda de parámetros (normalmente de forma iterativa) que partiendo de un punto inicial (conocido por estimas iniciales o parámetros iniciales), permiten explorar el espacio paramétrico, tratando de encontrar aquellos valores de los parámetros que minimicen una determinada función objetivo previamente definida; se considera el abandono de la búsqueda tan pronto se cumpla un criterio de convergencia preestablecido.¹⁸⁶

Las técnicas de regresión no lineal permiten entonces usar ecuaciones más complejas y por ello, utilizar toda la información disponible de concentraciones a lo largo del tiempo e incluso permiten introducir en las mismas determinadas variables clínicas relacionadas con los parámetros (peso, aclaramiento de creatinina, etc.) con lo que su capacidad predictiva es mayor.¹⁸⁶ La estimación de los parámetros sólo considera la información experimental obtenida en el paciente y se requiere un número mínimo de datos superior al número de parámetros que hay que estimar. La tabla a continuación resume las principales ventajas y limitaciones de la regresión no lineal (Tabla 12).

Tabla 12. Ventajas y limitaciones de la regresión no lineal.^{184,185}

VENTAJAS	LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Permite emplear toda la información disponible del paciente (dosis, niveles, etc.) y ponderar correctamente los datos. • Mayor capacidad predictiva: <ul style="list-style-type: none"> * Aplicación a ecuaciones lineales y no lineales (eliminan los errores asociados a la linealización); * Realización de ajustes en los cuales pueden introducirse descriptores clínicos, permitiendo mantener el modelo actualizado en función de las características fisiológicas y clínicas del paciente que pueden variar a lo largo del tratamiento (peso, superficie corporal, aclaramiento de creatinina, índice cardíaco, etc.). • No es indispensable alcanzar el estado estacionario. • No es necesario descartar datos por su antigüedad. 	<ul style="list-style-type: none"> • La estimación de los parámetros solo considera la información experimental obtenida en el paciente, por lo que su principal inconveniente es que requiere por lo menos el mismo número de niveles plasmáticos que de parámetros farmacocinéticos a determinar, lo cual condiciona su utilización al principio del tratamiento. • Requiere la utilización de ordenadores. • Requiere experiencia para poder detectar “falsas soluciones” o “mínimos locales” que pueden inducir a error o falsear los resultados si los aceptamos como “solución verdadera o mínimo global”. Para evitar este inconveniente, es aconsejable realizar varios ajustes empleando distintos valores iniciales de los parámetros en cada ajuste, comprobando que la mayoría o la totalidad de ellos convergen en la misma solución. Estos valores iniciales deberán ser previamente obtenidos en cada ajuste y preferentemente de una forma totalmente aleatoria. • Ignora el conocimiento que podamos tener del comportamiento farmacocinético poblacional del fármaco empleado.

3.1.3. Método bayesiano

Los métodos bayesianos, con una interpretación diferente del concepto de probabilidad, constituyen una alternativa a la estadística tradicional centrada en el contraste de hipótesis, denominada por contraposición estadística frecuentista, cuya particularidad es la utilización en el ajuste del modelo a los datos, no sólo la información experimental (pares de datos concentración-tiempo) obtenida para un determinado individuo, sino también de la información conocida *a priori* sobre el comportamiento cinético del fármaco en una población con características fisiopatológicas similares a las del paciente tratado (información poblacional). También conocida por máxima probabilidad *a posteriori* (*maximum a posteriori probability* – MAP), el método bayesiano se denomina así por basarse originalmente en el teorema de Bayes, publicación póstuma de Thomas Bayes en 1763. Curiosamente, el Reverendo Bayes buscaba demostrar la existencia de Dios, basándose en las manifestaciones visibles del Creador en la tierra, es decir la determinación de la probabilidad de las causas a partir de los efectos que han podido ser observados. En el entorno clínico o experimental, la aplicación del teorema del Bayes en esencia nos permite, si conocemos la probabilidad de que ocurra un suceso, modificar su valor cuando disponemos de nueva información, es decir, describe la relación cuantitativa entre la probabilidad *a priori* de que el individuo presente determinados valores de parámetros farmacocinéticos antes de conocer sus concentraciones plasmáticas y la subsiguiente probabilidad *a posteriori* de obtener semejantes valores de parámetros una vez conocidos los resultados analíticos.

La aplicación de este método en las Ciencias de la Salud es muy intuitiva, basándose en la expectativa *a priori* (experiencia previa) y en el conocimiento de la variabilidad (error de medida) por la que ocurre dicha experiencia. Su aplicación en farmacocinética clínica presupone que el individuo, del cual no se conocen niveles sanguíneos del fármaco en estudio, sea considerado como un sujeto típico de la población en lo que se refiere a sus parámetros farmacocinéticos. Una vez dispongamos de información de los niveles séricos del fármaco, el individuo es considerado como un único individuo cuyos parámetros son diferentes al resto de la población.

La aplicación de la estimación bayesiana exige disponer de información sobre la farmacocinética en la población de estudio. Los parámetros poblacionales necesarios para su implementación en un algoritmo bayesiano son de tres tipos:¹⁸⁴

- Parámetros de efectos fijos, que cuantifican el comportamiento cinético medio de la población y las relaciones entre diferentes variables fisiopatológicas (edad, aclaramiento de creatinina, sexo, etc.) y los parámetros farmacocinéticos.
- Parámetros de efectos aleatorios interindividuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad interindividual de cada uno de los parámetros farmacocinéticos del modelo al que se ajusta el fármaco.
- Parámetros de efectos aleatorios residuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, en la cual influye fundamentalmente la variabilidad intraindividual y el error analítico de las determinaciones.

Las figuras 2 y 3, tomadas de Steimer y cols 1994 y Fernández de Gatta 1997, respectivamente, recogen el proceso de optimización de parámetros farmacocinéticos aplicando esta metodología.^{186,187}

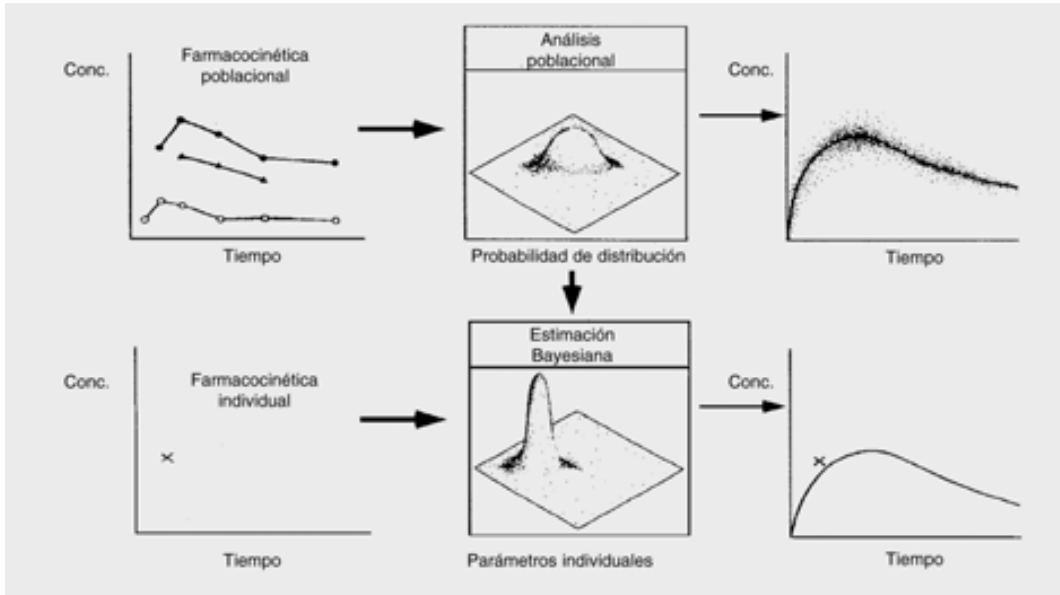


Figura 2. Aplicación de la farmacocinética poblacional en la estimación individualizada de parámetros farmacocinéticos con algoritmos bayesianos.¹⁸⁷

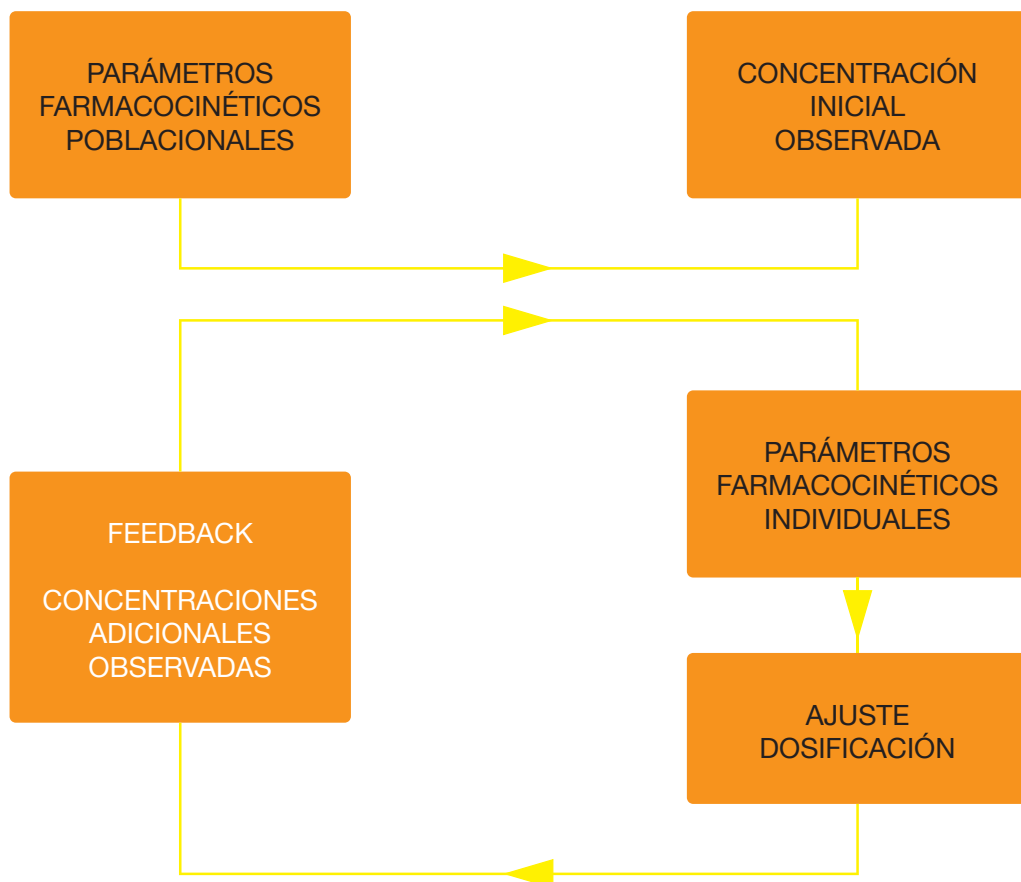


Figura 3. Diagrama del proceso de optimización de parámetros aplicando métodos de ajuste bayesiano.¹⁸⁶

Una importante limitación de esta metodología es la disponibilidad previa de información poblacional, ya que la inadecuada selección de la misma, o bien la incorrecta caracterización de los valores medios y varianzas de los parámetros poblacionales, influyen notablemente en la fiabilidad y capacidad predictiva de los métodos bayesianos, especialmente si la información individual es limitada. Idealmente el individuo debe ser representativo del grupo de población caracterizado cuyos parámetros poblacionales se han utilizado en la estimación bayesiana. Así, es indispensable la correcta tipificación de los parámetros poblacionales para la estimación bayesiana, puesto que la incorrecta selección de un modelo de población puede conducir a importantes errores de dosificación. En muchas ocasiones, a falta de estudios de poblaciones propios, se recurre sin embargo a parámetros poblacionales obtenidos de fuentes bibliográficas cuya calidad deberá ser irrefutable. La Tabla 13 resume las ventajas y desventajas de este método.

Tabla 13. Ventajas y limitaciones del método bayesiano.

VENTAJAS	LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Precisa mínima información ($n \geq 1$). • Flexibilidad en la utilización de los datos. • Mayor poder predictivo de concentraciones respecto otros métodos incluyendo los métodos de regresión lineal y no lineal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento a priori de los parámetros del modelo a utilizar así como las condiciones en las que fueron obtenidos los mismos parámetros. • Requiere la utilización de software para la realización del proceso de cálculo y almacenamiento de datos.

3.2. Estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales

La publicación en 1977 de un artículo sobre modelización no lineal de efectos mixtos por Sheiner y cols,¹⁸⁸ revolucionó la farmacocinética al introducir la aproximación poblacional. La farmacocinética poblacional evolucionó desde una disciplina primaria aplicada a la monitorización terapéutica de fármacos hacia alcanzar un papel primordial de una forma global en farmacología clínica y en particular en el desarrollo de nuevos medicamentos.¹⁸⁹ La aplicación hoy en día de modelos farmacocinéticos poblacionales a la práctica clínica juega un papel crucial en la atención directa al paciente ya que son útiles para el diseño de estrategias de dosificación para el mismo. Se pueden emplear en la aproximación Bayesiana para la estimación de parámetros farmacocinéticos individuales aplicables a la monitorización terapéutica en la práctica clínica.¹⁹⁰

Contrariamente a la evaluación farmacocinética tradicional, la aproximación poblacional aplicada a la evaluación farmacocinética engloba los siguientes aspectos:

- Procura obtener información farmacocinética relevante en pacientes representativos de la población diana sometida a un determinado tratamiento farmacológico.
- Reconoce fuentes de variabilidad, como pueden ser la variabilidad inter-sujeto, intra-sujeto, e inter-ocasión, como aspectos importantes que deben identificarse y cuantificarse durante el desarrollo o evaluación del medicamento.
- Procura explicar la variabilidad mediante la identificación de factores demográficos, patofisiológicos, medioambientales, o relacionados con el medicamento que puedan

influenciar el comportamiento farmacocinético de un compuesto.

- Procura estimar cuantitativamente la magnitud de la parte inexplicable de la variabilidad observada en la población a la cual pertenece el paciente.

Así, los objetivos de la farmacocinética poblacional pueden resumirse fundamentalmente en la determinación del comportamiento cinético medio de la población, la evaluación de la variabilidad farmacocinética inter e intraindividual y la determinación de la variabilidad inexplicable, y por último, la identificación de los factores que puedan modificar los procesos.

La variabilidad farmacocinética se ve afectada por varios factores, como pueden ser:

- Demográficos: género, peso o superficie corporal, edad, y raza;
- Medioambientales: hábitos tabáquicos, dieta y exposición a contaminantes, entre otros;
- Fenotipo genético que afecta el aclaramiento de fármacos vía metabolismo hepático por las isoformas del citocromo P450 (ej. CYP2D6, 2C19, 2C9, 2A6);
- Interacciones farmacológicas;
- Factores fisiológicos y patofisiológicos como pueden ser el embarazo, insuficiencia renal y hepática, y otros estados de enfermedad;
- Otros factores adicionales (ej. ritmo circadiano, adherencia, efecto y ritmo de las comidas, actividad, postura).

La resolución de todas estas cuestiones permite definir estrategias de dosificación optimizadas en una población, subpoblación, o un determinado individuo. Aunque son incuestionables la gran utilidad y aplicabilidad de los modelos farmacocinéticos poblacionales para describir el comportamiento de los fármacos, antes de explicarlos es fundamental conocer sus ventajas y desventajas.

Una de las principales ventajas de los modelos farmacocinéticos poblacionales frente a los modelos tradicionales, en los cuales es imprescindible un muestreo intensivo de los individuos en estudio, es que la aproximación poblacional se puede hacer no sólo con este muestreo intensivo de datos sino también cuando los datos son escasos.¹⁹¹ Asimismo, la modelización poblacional permite estudiar poblaciones especiales, como es el caso de los neonatos, ancianos, pacientes con VIH/SIDA, pacientes críticos, y aquellos con cáncer, donde el número de muestras suele ser limitado debido a cuestiones éticas o médicas. Además, el análisis farmacocinético poblacional proporciona no sólo una oportunidad para calcular la variabilidad, sino también para identificar cuáles son sus fuentes.

La aproximación farmacocinética poblacional permite también combinar tipos de datos heterogéneos provenientes de numerosas fuentes. Por ejemplo, se pueden analizar datos provenientes de diversos ensayos clínicos o centros de investigación, biomatrices variables (plasma y suero), muestro poblacional intensivo o escaso, o datos experimentales u observacionales. La combinación de diferentes conjuntos de datos permite con frecuencia aumentar la potencia para identificar modelos multicompartmentales o no-lineales, incorporar covariables adicionales al modelo, o incrementar la precisión en la estimación del modelo.

El gran inconveniente de estos métodos es que requieren la intervención de farmacocineticistas y farmacometristas altamente cualificados y experimentados, capaces de implementar las técnicas matemáticas y estadísticas usadas en la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.

3.2.1. Modelo Individual^{190,192}

El modelo farmacocinético utilizado para estimar parámetros farmacocinéticos puede definirse mediante la siguiente ecuación:

$$y_j^m = f(\phi_j, X_j) \quad \text{(Ecuación 3)}$$

Donde:

y_j^m : vector predicho por el modelo para los valores asumidos por y (variable dependiente observada) cuando los parámetros farmacocinéticos asumen el valor ϕ_j , donde f_j representa la relación funcional (es decir, modelo farmacocinético) entre los valores predichos y los ϕ_j ; puede ser también un vector de cantidades conocidas (ej. dosis D , tiempo t_j , altura del sujeto).

En la práctica, sin embargo, las observaciones deberán relacionarse con los verdaderos parámetros ϕ del individuo, mediante un modelo más elaborado:

$$y_j = f_j(\phi_j, X_j) + \varepsilon_j \quad \text{(Ecuación 4)}$$

donde el vector ε_j es una muestra del ruido de la medida E_j .

3.2.2. Modelo Poblacional^{190,192}

Contrariamente al modelo individual abordado en el apartado anterior, se necesita un modelo estadístico más elaborado para lidiar con datos farmacocinéticos escasos. Para formular el modelo, se tiene en cuenta que el conjunto de la variabilidad observada en los datos obtenidos (respuesta) en una muestra de individuos refleja tanto el error de medida como la variabilidad inter-sujeto. La respuesta observada (ej. concentración) en un determinado individuo en el marco de los modelos poblacionales no-lineales de efectos mixtos puede describirse:

$$y_{ij} = f_{ij}(\phi_{ij}, X_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad \text{(Ecuación 5)}$$

donde y_{ij} para $i=1, \dots, n_j$ equivalen a los datos observados (ej. niveles séricos en el tiempo X_{ij}) para el individuo j . El modelo o ecuación 5 se define para todos los individuos $j=1, \dots, N$, donde N es el número total de individuos de la muestra. f_{ij} corresponde a una determinada función predictiva de la respuesta i en el sujeto j (ej. una o varias exponenciales), ε_{ij}

corresponde al error de la observación i en el individuo j , y ϕ_j valores de los parámetros. De las anotaciones anteriores, se deduce que el modelo poblacional no es más que la recopilación de modelos para observaciones individuales. Las funciones f_{ij} variarán a través de los individuos. Es realista asumir desde el punto de vista cualitativo que el conjunto de parámetros estructurales subyacentes, en este caso parámetros farmacocinéticos, es el mismo para todos los individuos y que los parámetros varían cuantitativamente entre individuos. Matemáticamente, puede escribirse como:

$$\phi_j = g(\theta, z_j) + \eta_j \quad (\text{Ecuación 6})$$

donde g es una función conocida que describe el valor esperado de ϕ como la función de covariables individuales z_j conocidas y específicas como pueden ser el peso, la edad, el grado de enfermedad y la medicación concomitante, y por último el vector de parámetros poblacionales θ . Por cuestiones de simplificación, se asume que las covariables son constantes para un mismo individuo. Sin embargo, también se pueden incorporar variables tiempo-dependientes en el modelo al permitir que los parámetros farmacocinéticos individuales dependan de i como también de $j \cdot \eta_j$. η_j representa la variación aleatoria de los vectores paramétricos individuales alrededor de la predicción poblacional. Se asume que las η_j poseen distribución normal y son independientes entre individuos (es decir, son independientes para $j \neq 1$).

3.2.2.1. Métodos de análisis poblacional^{190,192}

Los datos que pueden ser utilizados en un estudio poblacional, son esencialmente de dos tipos: a) datos experimentales y b) datos farmacocinéticos observacionales (poblacionales), los cuales suelen ser por naturaleza escasos.

Los datos experimentales surgen de estudios farmacocinéticos tradicionales caracterizados por condiciones controladas de dosificación farmacológica y muestreo exhaustivo. Suelen analizarse por individuo para la estimación de parámetros individuales, posteriormente utilizados para el cálculo de parámetros poblacionales.

Los datos farmacocinéticos poblacionales son obtenidos, más frecuentemente, como dato suplementario en un estudio diseñado y conducido con otro objetivo o durante el seguimiento clínico de rutina si éstos son observacionales. Ya en 1981, Sheiner y Beal¹⁹³ detallaron con precisión las diferencias en los dos tipos de datos así como los diferentes procesos existentes para su recopilación. Los datos observacionales se caracterizan por estar mínimamente controlados y con pocas restricciones en el diseño: la historia de dosificación es específica para cada sujeto, la cantidad de datos farmacocinéticos recopilados varía para cada sujeto, los tiempos para la obtención de muestras con relación a la administración del fármaco varía, y el número de muestras por paciente, que varía normalmente entre 1 y 6, es pequeño. A diferencia de los datos experimentales, no sirven para la estimación de parámetros farmacocinéticos individuales a causa de ser escasos.

3.2.2.1.1. Métodos simples o *Naïve*^{191,194}

La aplicación de los llamados métodos de promediado simple de datos es frecuente en farmacocinética pre-clínica y clínica para la realización de estudios en los cuales los esquemas de administración de fármaco y las condiciones de muestreo son idénticas para todos los individuos y por lo tanto muy rígidas; además, este tipo de análisis requiere la obtención de un número de muestras en cada punto temporal igual al número de individuos estudiados. El análisis de los datos se puede hacer mediante dos métodos: *Naïve Average Data Approach* (NAD) o *Naïve Pooled Data Analysis* (NPD).

La Tabla 14 resume la definición, las características y las ventajas y limitaciones de cada uno de los métodos.

Tabla 14. Ventajas y limitaciones de los métodos *Naïve Average Data Approach* (NAD) y *Naïve Pooled Data Analysis* (NPD).

NAD	NPD
Se ajusta un modelo que no incluye la variabilidad interindividual ni la variabilidad inter-ocasión, al promedio de los datos de todos los individuos	Se ajusta un modelo que no incluye la variabilidad interindividual ni la variabilidad inter-ocasión, al conjunto de los datos de todos los individuos.
Características: • No necesita software especializado.	Características: • No necesita software especializado.
Limitaciones: • Construcción del modelo cinético: los errores asociados se deben a que el promedio de los datos distorsiona las peculiaridades observadas para cada uno de los sujetos incluidos en la muestra. Así, se realizan asunciones erróneas a modelos que no se ajustarían a los datos si se utilizaran individualmente. • Estimación de parámetros: ambos modelos, NAD y NDP, proporcionan una pobre aportación. Todas las fuentes de variabilidad que presenta un determinado parámetro quedan enmascaradas, siendo imposible distinguir la variabilidad interindividual de la residual (NPD) o intraindividual (NAD).	

Estas aproximaciones consideran en conjunto los datos de concentración de todos los sujetos. Es decir, engloban los datos individuales en un aparente “sujeto poblacional”, el cual resume en teoría todas las características farmacocinéticas de cada individuo. Además, el valor medio resulta “más apetecible” que los valores individuales gracias a un efecto que se podría denominar de suavizado (*smoothing effect*) al promediar los datos. Este hecho permite obtener un mejor ajustado que el obtenido a partir de los datos individuales.

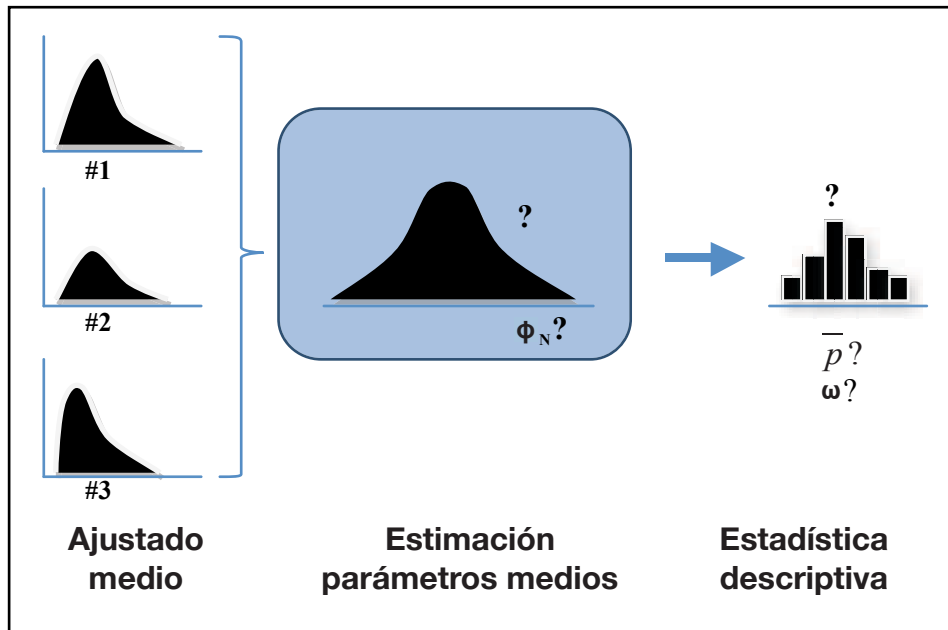


Figura 4. Método de promedio de datos para la estimación de los parámetros farmacocinéticos y estadísticos en una muestra de sujetos N (adaptada de Steimer, 1992).^{195,196}

Las importantes limitaciones mencionadas en la Tabla 14, hacen que el interés de estos métodos para el estudio de poblaciones sea prácticamente nulo y deben evitarse en cualquier situación.

3.2.2.1.2. Métodos en dos etapas^{184,194}

Estos métodos se realizan en dos etapas. En este tipo de aproximación, en la primera etapa se estiman los parámetros individuales tras analizar separadamente los datos de cada individuo, ajustando el modelo a las concentraciones séricas mediante técnicas de regresión no lineal, con el fin de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales. Resuelta la primera etapa se procede en una segunda fase a la estimación de las medias y desviaciones estándar de los distintos parámetros y al análisis de sus distribuciones de frecuencias.

Se resumen a continuación los aspectos principales de los diferentes métodos de aproximación en dos-etapas.

3.2.2.1.2.1. Método estándar en dos etapas (*Standard Two-Stage - STS*)

El nombre de STS es el que se refiere a un método muy conocido y ampliamente utilizado en farmacocinética, donde el procedimiento de cálculo se realiza en dos etapas. En una primera etapa se obtienen los parámetros farmacocinéticos individuales de los sujetos mediante regresión no lineal (RNL) por mínimos cuadrados ordinarios o ponderados (el

cuadrado de la diferencia de la variable dependiente y la predicción del modelo está multiplicada por un factor que pondera la cantidad de observaciones y penaliza las observaciones con mayor error). En la segunda etapa se obtiene la tendencia central y dispersión de los parámetros mediante los métodos estadísticos descriptivos habituales. Las características poblacionales de cada parámetro son calculadas utilizando la media empírica \bar{p} (aritmética o geométrica) y la varianza Ω como medida del grado de dispersión, o varianza, alrededor del valor medio. También permite estudiar la existencia de diferentes relaciones entre los parámetros de efectos fijos y las características de los individuos (ej. peso, sexo, raza, etc.).

Este método ofrece una serie de ventajas puesto que contrariamente a los métodos simples o *naïve*, considera a cada individuo totalmente aislado de los demás. Debe remarcar además la simplicidad de su cálculo, habiéndose demostrado que proporciona buenas estimaciones de los parámetros típicos poblaciones cuando se estudia un número amplio de individuos con exhaustivos muestreos y/o los estudios son realizados en condiciones experimentales adecuadas.^{197,198}

El STS presenta sin embargo algunas desventajas, derivadas fundamentalmente del requisito de obtener un número elevado de muestras, limitando su uso en la práctica clínica habitual. Un número de muestras séricas insuficiente u obtenidas a tiempos inadecuados, un modelo cinético inapropiado o la ponderación errónea son factores que pueden condicionar la calidad del método. Además, estudios de simulación han demostrado que la aproximación STS tiende a sobrestimar la variabilidad de los parámetros (matriz de varianza-covarianza), siendo esta mayor cuanto peores son las condiciones experimentales del estudio.^{191,199} El individuo deberá estar así bien caracterizado, existiendo un error importante asociado a la variabilidad interindividual sobretodo cuando el número de individuos estudiado es bajo, teniendo en cuenta además que la variabilidad residual no se puede determinar de forma directa.

3.2.2.1.2.2. Método global en dos etapas (*Global Two-Stage - GTS*)

Es una variante de los métodos en dos etapas, en la cual la primera etapa se efectúa de la misma forma que el método STS, obteniéndose los parámetros farmacocinéticos. En la segunda etapa, se estima la media poblacional y las desviaciones de los parámetros a partir de los parámetros estimados y de su error de estimación (matriz de varianza-covarianza) obtenidos en la primera etapa.

Al tener en cuenta en la segunda etapa las matrices de varianza-covarianza de los parámetros, la aproximación GTS ha demostrado, mediante simulación, proporcionar estimados no sesgados de los parámetros poblacionales medios y sus varianzas-covarianzas, mientras que los estimados de las varianzas fueron sobrevalorados con el método STS, representando por ello una mejoría frente a este último.¹⁹⁸

3.2.2.1.2.3. Método iterativo en dos etapas (*Iterated Two-Stage - ITS*)

Consiste en un método más sofisticado del punto de vista de computación puesto que se basa en ajustes repetidos de los datos individuales. Se trata básicamente de otra variante de los métodos en dos etapas, que tal como el nombre indica supone la implementación en dos etapas. En la primera etapa el modelo poblacional es usado como el conjunto de distribuciones *a priori* para la estimación Bayesiana de los parámetros individuales para todos individuos, sin tener en cuenta el número de muestras disponibles para cada individuo. De hecho el ITS puede ser implementado utilizando tanto poblaciones con datos abundantes o escasos como la mezcla de ambas.

En la segunda etapa, los parámetros poblacionales son recalculados partiendo de los recién obtenidos parámetros individuales para obtener un nuevo conjunto de datos de distribuciones *a priori*. El proceso de estimación (es decir, los parámetros de la segunda etapa son a su vez utilizados para repetir la primera etapa y los resultados de ésta se utilizan para repetir la segunda etapa) se repite hasta que los dos modelos poblacionales no sean estadísticamente diferentes, o lo que es lo mismo, que la diferencia sea esencialmente igual a cero.

En general, este método presenta las mismas ventajas y desventajas que el STS, con la diferencia que con el ITS lo que se consigue es mejorar la precisión de la técnica al realizar una búsqueda más intensiva.¹⁸² La superioridad frente a los restantes métodos en dos etapas debe ser contrastada mediante estudios comparativos.

Tabla 15. Ventajas y limitaciones de los métodos en dos etapas.

VENTAJAS	LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Consideran a cada individuo totalmente aislado de los demás. • Simplicidad de cálculo. • Buenas estimaciones de los parámetros típicos poblacionales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso limitado en la práctica clínica habitual derivado del requisito de obtener un número elevado de muestras.

3.2.2.2. Modelos de efectos mixtos no lineales

Este tipo de análisis se basa en el principio de que los parámetros farmacocinéticos de un individuo particular surgen de una distribución de dichos parámetros en la población. Esta población se puede describir por una media poblacional y una varianza interindividual.¹⁹⁷ Así, a diferencia de los métodos en 2 etapas, la unidad de análisis es la población y no el individuo.

3.2.2.2.1. Métodos Paramétricos (NONMEM)^{191,194}

NONMEM, acrónimo de *NONlinear Mixed Effect Model*, fue el primer programa de modelización no lineal de efectos mixtos desarrollado para el análisis de un número extenso de datos farmacocinéticos, con el objetivo primario de soslayar los inconvenientes inherentes a los métodos en dos etapas (STS), resultando en un método de estudio capaz de utilizar datos obtenidos en la práctica clínica. Este tipo de aproximación, designada paramétrica, asume que los parámetros individuales presentan distribución normal o logarítmico normal.

NONMEM se basa en la estimación de máxima verosimilitud cuyo diseño se acopla a modelos estadísticos que incluyen efectos fijos y efectos atribuibles a las variabilidades inter e intraindividuales (efectos aleatorios). Para la estimación de los parámetros poblacionales se requiere diseñar previamente un modelo farmacostatístico, que incluye a la vez un modelo farmacocinético, que permite predecir las concentraciones del fármaco en función de los parámetros farmacocinéticos individuales, un modelo de regresión, que permite investigar la influencia de los efectos aleatorios sobre los parámetros fijos, y por último un modelo estadístico, que permite calcular las variabilidades inter e intraindividuales. Este ha sido el método utilizado en el presente estudio, por lo que se procede más adelante a su descripción exhaustiva, más precisamente en el capítulo IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tabla 16. Ventajas y limitaciones de NONMEM.

VENTAJAS	LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Cálculo de los parámetros farmacocinéticos poblacionales con un número relativamente pequeño de sujetos. • Permiten incluir datos de individuos de los que tan solo se dispone de una observación (en este caso no permite obtener la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos). • Permite la utilización de datos de la rutina clínica (datos observacionales) así como los procedentes de los ensayos clínicos en fases III y IV (pocas restricciones en el diseño). • Los datos utilizados proceden de la población que recibe el fármaco con fines terapéuticos. • Ofrece la posibilidad de introducir directamente factores fisiopatológicos y relacionados con el tratamiento en el modelo farmacostatístico diseñado, con el objetivo de obtener una caracterización más precisa de la población. • Proporciona mejores estimados de las variabilidades inter- e intraindividuales que los métodos tradicionales. • Permite combinar datos procedentes de diferentes estudios o fuentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • El error asociado a los datos es significativamente superior al verificado en los datos procedentes de protocolos experimentales. • Mayor número de parámetros a estimar (mayores requerimientos de información). • Dificultades inherentes al software de manejo muy poco intuitivo.

3.2.2.2.2. Métodos No-Paramétricos^{194,200}

Los métodos no-paramétricos han sido los últimos en incorporarse a la lista de métodos de estudio poblacional disponibles actualmente, proporcionando la estimación de las

funciones de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos poblacionales sin necesidad de realizar asunciones muy estrictas acerca de la forma de éstas. Asimismo, constituyen excelentes herramientas para estudiar gráfica y estadísticamente los datos provenientes de la monitorización clínica de fármacos, particularmente útiles para visualizar la presencia de sujetos cuyo comportamiento difiere del resto de la población. Complementan incluso los métodos paramétricos aunque la experiencia de aplicación de esta metodología es escasa debido a su complejidad teórica y difícil implementación. Además el número de variables predictoras que pueden incluirse es reducido y éstas no pueden ser categóricas. Se conocen:

- Método No-Paramétrico de Máxima Verosimilitud (NPML): procede del cálculo de las probabilidades conjuntas originando una función de densidad de probabilidad cuyo formato no tiene por qué obedecer a ningún tipo de distribución conocida.
- Método No-Paramétrico de Máxima Expectación (NPEM): propuesto por Schumitzky, utiliza funciones de densidad de probabilidad continuas. Se encuentra implementado en el conjunto de programas de farmacocinética que constituyen el paquete informático USC*PACK.²⁰¹

A diferencia de los métodos paramétricos, en la aproximación no paramétrica descrita por Mallet y cols²⁰² en 1986 no se realizan asunciones sobre la forma de la distribución poblacional, es decir asume que la distribución conjunta del valor de los parámetros en un modelo es discreta. Estos métodos proporcionan una estimación de la totalidad de la distribución de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos con aproximación no-paramétrica. La principal ventaja de este método es que permite estudiar distribuciones no normales y multimodales, como puede ser por ejemplo el caso de poblaciones con acetiladores rápidos y lentos de un fármaco; no asumiendo *a priori* ningún tipo especial de distribución de los parámetros farmacocinéticos, sino que considera como funciones de densidad de probabilidad (FDP) discretas obtenidas a través de un ajuste por máxima verosimilitud.

Considerados como FDP discretas, los parámetros farmacocinéticos son obtenidos mediante un ajuste de máxima verosimilitud de manera que, inicialmente, todos los puntos del espacio paramétrico son igualmente probables. El principio de máxima verosimilitud establece que los valores de los parámetros farmacocinéticos de un individuo que hacen más posibles los resultados observados, serán los más probables. El ámbito conceptual básico es parecido al establecido en NONMEM, con la diferencia de que no se define ningún modelo específico que establezca una relación entre los parámetros farmacocinéticos y las covariables específicas de cada paciente.

Los métodos no-paramétricos no permiten distinguir entre la variabilidad inter e intraindividual. Por el contrario, permiten obtener no una estima sino múltiples estimas, básicamente una por cada individuo. Así el modelo no paramétrico no se representa tan solo mediante una estima puntual del parámetro (media o mediana), sino mediante una representación gráfica de una matriz de filas y columnas, facilitando la identificación dentro de la población en estudio, de subpoblaciones de pacientes con comportamiento

insospechado tales como distribución bimodal (metabolizadores lentos y rápidos), sin la necesidad de incorporar covariables o descriptores y sin recurrir a las estimas bayesianas individuales como en los métodos paramétricos. De la misma forma también permiten identificar valores atípicos.²⁰³

Tabla 17. Ventajas y limitaciones de los métodos no-paramétricos.

VENTAJAS	LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Permite el análisis de distribuciones no normales y multimodales. • Excelentes herramientas para el análisis gráfico y estadístico de los datos provenientes de la monitorización clínica de fármacos. • Particularmente útiles para visualizar la presencia de sujetos atípicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso limitado en la práctica clínica habitual derivado de complejidad teórica y difícil implementación. • El número de variables predictoras que pueden incluir es reducido y éstas no pueden ser categóricas.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El modelo farmacocinético poblacional a desarrollar para vancomicina en neonatos a partir de datos obtenidos de manera rutinaria en la clínica permitirá (i) estimar si tras la primera dosis los pacientes tratados con las pautas habituales habían tenido durante todo el intervalo de dosificación concentraciones por encima de 10 mg/L, y (ii) predecir la dosis inicial de tratamiento para cada neonato en base a las covariables seleccionadas (características demográficas y/o patológicas) en el desarrollo del modelo que garantice concentraciones por encima de la concentración mínima deseada desde la primera dosis y no sólo en el estado de equilibrio estacionario.

III. OBJETIVO

El objetivo principal del presente estudio consiste en proponer una pauta de dosificación inicial para la administración de vancomicina en neonatos que garantice niveles de vancomicina superiores a 10 mg/L desde la primera dosis. Para ello se:

- 1.**describirá el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en neonatos mediante aproximación de efectos mixtos no lineales paramétrica.
- 2.**identificarán los factores demográficos y/o clínicos responsables de la variabilidad interindividual de los parámetros estimados en el modelo.
- 3.**evaluará la capacidad predictiva del modelo (mediante validación externa).
- 4.**evaluará si la dosificación empleada en el Hospital de Sant Pau en el momento del estudio había permitido conseguir concentraciones de vancomicina superiores a 10 mg/L tras la primera administración.
- 5.**diseñarán nuevas pautas de dosificación utilizando intervalos de dosificación habituales de la práctica clínica mediante técnicas de simulación.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

1.1. Diseño del estudio

El presente estudio retrospectivo fue llevado a cabo en el Servicio de Farmacia del *Hospital de La Santa Creu i Sant Pau* (Hospital de Sant Pau), en Barcelona, en colaboración con el Servicio de Farmacología Clínica (CIM-Sant Pau) y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del mismo hospital, y el Servicio de Farmacia y UCIN del *Hospital de São Francisco Xavier* (HSFX), en Lisboa.

Los neonatos ingresados en las UCINs desde el inicio del estudio y que cumplían los criterios de inclusión establecidos fueron objeto de un seguimiento prospectivo, recogándose los datos a medida que se iban generando. Posteriormente, esta información se complementó con datos de la historia clínica del paciente.

Las pautas iniciales de vancomicina para los neonatos incluidos en el estudio eran las vigentes en ambos centros, basadas en estudios previos (Tablas 18 y 19, apartado 3.1). Las pautas subsecuentes eran las optimizadas de acuerdo con los requerimientos del paciente y la situación clínica. La vancomicina se administró por vía intravenosa en perfusión de 60 minutos.

1.2. Selección de los pacientes

Se identifican 2 muestras, la muestra de estudio y la muestra de validación.

1.2.1. Muestra de estudio

Los datos de la muestra de estudio se obtuvieron de 150 neonatos ingresados en la

UCIN de los hospitales de Sant Pau (75 neonatos) y HSFX (75 neonatos) que recibieron vancomicina.

1.2.1.1. Criterios de inclusión

- Indicación clínica de tratamiento con vancomicina.
- Edad gestacional entre 24 y 42 semanas.
- Número de determinaciones plasmáticas de vancomicina igual o superior a 4.

1.2.1.2. Criterios de exclusión

- Contraindicación clínica para la obtención de muestras sanguíneas.

1.2.2. Muestra de validación

Asimismo los datos de la muestra de validación se obtuvieron de una muestra de 75 neonatos admitidos en la UCIN del Hospital de Sant Pau (50 neonatos) y del HSFX (25 neonatos), tratados con vancomicina en condiciones similares para comparación con la población en estudio. Sin embargo, se estipuló que el número de determinaciones de concentraciones plasmáticas de vancomicina fuera igual o superior a 2 por paciente incluido en el grupo de validación.

2. RECOGIDA DE DATOS DEL ENSAYO

Para cada paciente de ambos grupos, estudio y validación, se obtuvieron: iniciales del nombre y número de historia clínica (que se codificaron durante el análisis y posterior evaluación de los resultados para asegurar la confidencialidad de los pacientes), diagnóstico, indicación para la vancomicina y resultados de cultivo bacteriológico, fórmula leucocitaria, valores de PCR, medicación concomitante, ventilación mecánica (VM), edad gestacional (EG; semanas), edad postconcepcional (EPC; semanas), edad postnatal (EPN; días de vida), sexo, peso al nacer (PN; g), peso actual (PA; g) y talla (TL; cm) a lo largo de la terapia.

El aclaramiento de creatinina (CRCL) del neonato fue calculado aplicando la siguiente expresión:

$$\text{Velocidad de Filtración Glomerular}_{(mL/min/1,73m^2)} = \frac{K \cdot TL_{(cm)}}{CREA_{(mg/dL)}} \quad (\text{Ecuación 7})$$

siendo K igual a 0,34 si EG comprendida entre 24 y 35 semanas y K igual a 0,44 si EG entre 36 y 42 semanas, $CREA$ igual a creatinina plasmática, y TL igual a talla.¹⁴¹

2.1. Historia de dosificación y de concentraciones plasmáticas de vancomicina

Mediante la gráfica de enfermería o entrevista telefónica con el médico o personal de enfermería se recogieron la fecha y hora de inicio del tratamiento con vancomicina, velocidad de infusión, dosis e intervalo posológico, hora de extracción de las muestras y concentraciones plasmáticas de vancomicina.

2.2. Valoración clínica del paciente y terapia concomitante

Para cada paciente se recogieron, siempre que fue posible: tipo de infección, recuento sanguíneo completo y diferencial, temperatura corporal, urea (UR; mmol/L) y creatinina (CREA; μmol/L) plasmáticas.

Se hizo el registro cuali-cuantitativo de los siguientes procedimientos y/o intervenciones terapéuticas:

- Ventilación mecánica;
- Tratamiento concomitante con: indometacina (INDO).

3. PROCEDIMIENTO

3.1. Regímenes posológicos administrados

La decisión de iniciar el tratamiento con vancomicina correspondió a los médicos de las UCINs de los dos hospitales, monitorizándose todos los tratamientos con este antibiótico en los neonatos ingresados en la unidad. El objetivo inicial de la intervención del farmacéutico es la optimización de la pauta de vancomicina de acuerdo con los requerimientos del paciente y la situación clínica.

Los neonatos ingresados en ambas UCINs desde el inicio del presente estudio y que cumplían los criterios de inclusión establecidos fueron objeto de un análisis retrospectivo, complementado la información proporcionada en la hoja de farmacocinética (ver anexo 1) con datos de la historia clínica del paciente.

Las pautas iniciales de vancomicina para los neonatos incluidos en el estudio eran las vigentes en ambos centros, basadas en estudios previos (Tablas 18 y 19). La dosificación se realizó en función de la creatinina plasmática (CREA), edad postnatal (EPN) y edad gestacional (EG) en el Hospital de Sant Pau, y en función de la edad postconcepcional (EPC) y tratamiento concomitante con ventilación mecánica y/o indometacina en el HSFx.

Tabla 18. Pauta posológica inicial – UCIN del Hospital de Sant Pau, Barcelona.

CREA* (µmol/L)	Dosis (mg/kg/τ)
≤53	15 mg/kg/12h (si >7 días de vida y EPC >32 semanas: 15/mg/kg/8h)
54-88	15 mg/kg/15h
88-120	15 mg/kg/24h
Recomendaciones iniciales para vancomicina en neonatos (válido para todas las edades; *si CREA>121 µmol/L, administrar una única dosis de 15 mg/kg y notificar al Departamento de Farmacocinética; τ equivale al intervalo de administración (horas; h).	

Tabla 19. Pauta posológica inicial – UCIN del Hospital de São Francisco Xavier, Lisboa.

EPC	Ventilación Mecánica y/o Indometacina	
	Sí	No
≤32 semanas	10 mg/kg/12h	12,5 mg/kg/12h
>32 semanas	7,5 mg/kg/8h	10 mg/kg/8h

Las pautas subsecuentes eran optimizadas por el departamento de farmacocinética de acuerdo con los requerimientos del paciente, la evolución clínica, y buscando siempre concentraciones mínimas terapéuticas entre 4 y 10 mg/L.

3.2. Preparación y administración de la dosis de vancomicina

Atendiendo a las normas establecidas para la preparación y administración de fármacos en neonatología, los protocolos de administración de la vancomicina en ambas UCINs estipulan lo siguiente:

- UCIN del Hospital de Sant Pau, Barcelona:

Preparación de la solución a administrar: diluir el vial de 500 mg en 9,5 mL de agua para inyectables cargar el doble de la dosis prescrita y diluirlo hasta 10 mL de suero fisiológico. Purgar la jeringa hasta 5 mL (la mitad) para asegurar que no se perderá dosis en la alargadera.

- UCIN del Hospital de São Francisco Xavier en Portugal:

Preparación de la solución a administrar: reconstituir el vial de 500 mg con cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5% en la proporción de 1:2. Convertir la dosis prescrita en mL y multiplicarla por 2. Retirar del vial reconstituido la dosis calculada y diluir hasta 4 mL con uno de los solventes antes descrito, quedando así 2 mL para purgar la alargadera y 2 mL para administrar.

Además, ambos protocolos hacen referencia a lo siguiente:

- Concentración máxima permitida de la solución de vancomicina: 2,5-5 mg/mL;

- Estabilidad de la solución obtenida: 24 h a temperatura ambiente;
- Administrar mediante infusión intravenosa de 60 minutos usando bomba de infusión.

3.3. Monitorización terapéutica y Protocolo de extracción de muestras

El seguimiento farmacocinético de los neonatos en tratamiento con vancomicina, así como el protocolo de extracción de muestras, difieren según los hospitales.

3.3.1. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Hospital de Sant Pau)

En el Hospital de Sant Pau el control de niveles séricos de vancomicina no obedece a un protocolo estricto de extracción de muestras, por lo que la decisión de realizar el primer control de niveles de vancomicina recae normalmente sobre el neonatólogo en función del estado fisiopatológico del neonato. Estos coinciden la mayoría de veces con la extracción de sangre para análisis de datos clínicos de rutina, para lo que resulta fundamental advertir previamente al equipo de enfermería de la importancia de registrar con exactitud la hora de extracción de la muestra, respetando siempre el tiempo de distribución de la vancomicina. Las solicitudes siguientes obedecen al programa de monitorización establecido por el Departamento de Farmacocinética del Servicio de Farmacia del mismo hospital, que una vez más establece el tipo, así como la frecuencia, de determinación(es) necesarias en función del estado fisiopatológico y de la evolución del pequeño paciente. Las condiciones de extracción se detallan a continuación:

- Se extrae 1 mL de sangre del paciente ya sea previo a la administración de una dosis de vancomicina (concentración mínima, C_{\min}) y/o una hora después del final de la infusión que podía tener una duración de 60 minutos o de 120 minutos (en neonatos que toleraron mal la vancomicina previamente); no obstante, en la mayoría de los casos, se aprovechan las analíticas de rutina previstas para hacer determinaciones analíticas de vancomicina, pudiendo estas ser concentraciones obtenidas en distintas circunstancias, para lo que se instruye al equipo de enfermería de la importancia de registrar con exactitud la hora de extracción de la muestra.

3.3.2. Hospital de São Francisco Xavier (HSFX)

En el HSFX, el protocolo de seguimiento farmacocinético en la UCIN estipula lo siguiente:

- Prescripción médica de acuerdo con el esquema posológico preestablecido (ver 3.1. Regímenes posológicos administrados).
- Al final de la 3ª administración se realiza una extracción de sangre a las dos horas después del final de la infusión de 60 minutos y antes de la 4ª administración se realiza la extracción 1 hora antes de la administración siguiente.
- El ajuste del régimen posológico es responsabilidad del Servicio de Farmacia.

- La determinación de nuevos niveles, ya sean concentraciones máximas o mínimas, será decidida por farmacia.
- La frecuencia de realización de niveles de vancomicina en sangre dependerá del estado fisiopatológico y la evolución del paciente.

Protocolo de extracción de muestras: Se extrajeron muestras de sangre de los pacientes (1 mL) una hora antes de la administración de una dosis de vancomicina y/o dos horas después del final de la infusión de 60 minutos.

3.4. Tipo de muestras

En ambos hospitales, la cantidad mínima de espécimen requerida para proceder a la cuantificación de vancomicina es de 0,1 mL. Se debe separar el plasma antes que transcurran tres horas tras la extracción de la muestra.

Los pacientes incluidos en el estudio pueden presentar los tres tipos de muestras a continuación:

- Concentraciones una o dos horas después del final de la infusión de 60 minutos;
- Concentración previa a la administración de una dosis de vancomicina (C_{min});
- Concentraciones intermedias.

En cualquiera de los tres casos se recogieron la fecha y la hora exacta a la que se realizó la extracción. Se procedió a la comprobación del horario exacto de recogida de las muestras a través de la “hoja de control de pruebas” de la historia clínica del paciente, en la que constan todas las determinaciones analíticas realizadas a los pacientes durante su estancia hospitalaria.

El resultado se obtuvo llamando directamente al Servicio de Bioquímica, fue notificado por fax o consultado a través de la intranet de la red informática del hospital.

4. DETERMINACIÓN ANALÍTICA

4.1. Técnica analítica

La determinación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina se realizó en los respectivos Servicios de Bioquímica, responsables de la determinación analítica de los fármacos monitorizados en los dos hospitales.

El método analítico empleado para la determinación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina fue el inmunoensayo de fluorescencia polarizada, conocida como FPIA (TDx® Abbott). Desarrollado inicialmente por Perrin F en 1920, fue apenas 3 décadas después que se aplicó a sistemas biológicos por Weber G y posteriormente a la reacción

antígeno-anticuerpo por Dandliker & Feigen en 1961.²⁰⁴ Esta técnica, comercializada por Laboratorios Abbott, permite la determinación y cuantificación de concentraciones en plasma (animal o humano) de vancomicina con fines terapéuticos.

El método FPIA es una técnica rápida, precisa y con gran sensibilidad y especificidad. Fue automatizada por Jolley ME, 1981, y en el caso de la vancomicina precisa de los siguientes reactivos:^{204,205}

- Reactivo S: antisuero ovino frente a vancomicina disuelto en tampón con estabilizante de proteínas.
- Reactivo T: trazador con vancomicina marcada con fluoresceína en un tampón que contiene agentes tensioactivos y un agente estabilizante de proteínas.
- Reactivo P: Solución de pretratamiento, contiene agentes tensioactivos en un tampón con agente estabilizante de proteínas.

Los calibrados utilizan reactivos controles preparados con suero animal y son los mismos para todos los procedimientos.

El TDx/FLx es un analizador automático que controla los procesos de pipeteo, tiempos de incubación, temperatura de incubación y protocolos de dilución mediante un microprocesador y utiliza un volumen de muestra de 2 μ L para cada ensayo.

El procedimiento utilizado es un inmunoanálisis de unión competitiva en el que la vancomicina de la muestra problema compite con la vancomicina marcada por el trazador por los lugares libres de la molécula del anticuerpo. Con los estándares indicados anteriormente se genera una curva de calibración para la vancomicina en suero humano, estableciéndose la relación existente entre la polarización resultante de la reacción con cada uno de los calibradores y las concentraciones de los mismos. Esta curva se almacena en la memoria del sistema y permite interpolar los valores de polarización correspondientes a las muestras problema.

4.1.1. Linealidad

La curva de calibración para la vancomicina se construye utilizando seis viales que contienen vancomicina en suero humano, con concentraciones de 5, 10, 25, 50, y 100 μ g/mL, medidas con gran precisión, utilizándose como conservante una solución de azida sódica.

4.1.2. Especificidad

Para los estudios de especificidad se han analizado las reacciones cruzadas con compuestos de estructura química parecida a la vancomicina, que podrían producir interferencias en su determinación. Según el análisis de la reactividad cruzada en presencia de vancomicina, el primer producto cristalino de degradación (CDP-1) produce una reacción cruzada del 28-67% con este ensayo. El CDP-1 puede acumularse en pacientes con insuficiencia

renal. Sin embargo, este ensayo permite, por su gran sensibilidad y especificidad, diferenciar la vancomicina de otros compuestos, observándose reacciones despreciables. El error provocado por interferencia con otras sustancias, como proteínas totales, lípidos, hemoglobina, bilirrubina o heparina, en concentraciones anormalmente elevadas, es bajo, en un porcentaje inferior al 1%.

4.1.3. Detectabilidad

La detectabilidad es la cantidad mínima que puede distinguirse de cero con un 95% de fiabilidad y su valor es de 2 µg/mL. Si se trabaja a concentraciones mayores de 100 µg/mL, es necesario diluir la muestra, protocolo que está incorporado en el analizador.

4.1.4. Precisión

Se efectúan periódicamente controles internos a concentraciones preestablecidas determinando los coeficientes de variación intraserial, interserial y total, de los cuales se mantiene un registro en el Servicio de Bioquímica.

4.1.5. Exactitud

La determinación de la recuperación es suministrada por el fabricante para cada lote (Tabla 20).

Tabla 20. Porcentajes de recuperación.

mg/L	5	10	25	50	75
CV (%)	105,9	100,0	99,2	98,4	104,3

n=10. Recuperación mediana: 101,6 (desviación estándar: 3,3); CV: coeficiente de variación

5. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

El análisis de los resultados de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo fue realizado mediante la aproximación poblacional, utilizando el método denominado FO (*first-order*, de primer orden) implementado en el programa NONMEM versión V.²⁰⁶ Los valores de concentración de fármaco en plasma se describen en base al siguiente modelo:

$$C_{ij} = f(PK_i, X_i, D_i, t_j) + \varepsilon_{pkij} \quad (\text{Ecuación 8})$$

donde C_{ij} representa la concentración plasmática observada en el individuo i a tiempo t_j . Esta concentración depende (a) del modelo farmacocinético seleccionado, representado por f , (b) de los parámetros farmacocinéticos individuales, PK_i , (c) de la dosis, D_i , administrada, (d) de variables demográficas, X_i , y (e) de la variabilidad residual, ε_{ij} . En la expresión anterior, ε_{pkij} representa la desviación entre la concentración plasmática predicha y la concentración observada. Se asume que el conjunto de todos los valores de desviación sigue una distribución normal de media 0 y varianza σ^2 . El valor σ^2 hace referencia a la variabilidad residual (intraindividual).

A su vez, los parámetros farmacocinéticos se estimaron de la siguiente manera:

$$\theta_{pki} = \theta_{pk} * e^{\eta_{pki}} \quad (\text{Ecuación 9})$$

donde θ_{pki} y θ_{pk} representan el valor de un determinado parámetro farmacocinético en el individuo i , y su valor medio típico (medio) poblacional, respectivamente. η_{pki} representa la desviación entre el valor típico del parámetro farmacocinético y su valor en el individuo i . Se asume que el conjunto de todas las desviaciones individuales para un determinado parámetro ($\eta_{pki...j}$) sigue una distribución normal, de media 0 y varianza $\omega_{1...m}^2$ siendo m el número de parámetros farmacocinéticos estimados. Forman los elementos en posición diagonal de la matriz varianza-covarianza Ω , y hacen referencia a la variabilidad interindividual.

El modelo no lineal de efectos mixtos (*Non-linear mixed-effect model*, NLME), implementado en el programa NONMEM versión V con la aproximación de “primer orden”, asume que los parámetros en estudio se ajustan a una distribución conocida (normal o logaritmo normal), caracterizada por una media y sus correspondientes medidas de dispersión.

Los resultados se expresan como el parámetro estimado y el error estándar relativo (%). Este valor se obtiene dividiendo el error estándar asociado al parámetro farmacocinético por el valor estimado del parámetro, y multiplicando el valor obtenido por 100. Los estimados de la variabilidad interindividual y residual están expresados como coeficiente de variación (CV; %), así como su precisión, calculada de la misma forma que los parámetros farmacocinéticos perfilados arriba.

5.1. Desarrollo del modelo

El desarrollo del modelo se llevó a cabo en 3 etapas: (1) Desarrollo del modelo básico, (2) Identificación de covariables a incluir en el modelo, (3) Desarrollo del modelo incorporando covariables (modelo final).

5.1.1. Desarrollo del modelo básico

Durante la selección del modelo se exploraron varios modelos farmacocinéticos como el monocompartimental y el bicompartimental (representados por f en la ecuación 5). En la ecuación 5, además, se representa un modelo de error aditivo para describir la variabilidad residual; no obstante durante este primer proceso de selección se testaron también otros modelos como el proporcional, y el combinado (aditivo más proporcional).

5.1.2. Identificación de covariables a incluir en el modelo

Previo a la identificación de posibles covariables a incluir en el modelo se representaron gráficamente todas las covariables unas frente a otras para poder detectar posibles correlaciones entre ellas. Si se detectaba correlación entre dos covariables solo una de ellas se terminaría testando en NONMEM.

Inicialmente se representaron gráficamente los estimados individuales de los parámetros farmacocinéticos obtenidos como estimados empíricos bayesianos en la etapa anterior frente al valor de las diferentes covariables.

Posteriormente se realizó una regresión de los parámetros individuales en función de las covariables usando modelos aditivos generalizados (GAM). En estos modelos se asume una estructura aditiva, lo que permite la interpretación del papel de las covariables. El GAM se construyó usando el método de adición/delección por etapas utilizando el programa informático Xpose®.²⁰⁷ Este método permite que cada una de las covariables se pueda excluir fuera del modelo en cada una de las etapas, o entrar en el modelo en cualquiera de varias representaciones funcionales especificadas previamente. En cada una de las etapas el modelo se cambia por delección (o adición) del término individual que resulta en la mayor disminución obtenida para el criterio de información de Akaike (AIC; siglas en inglés).²⁰⁸ La búsqueda se da por terminada cuando el AIC alcanza un valor mínimo.

Las variables continuas medidas incluyeron: peso al nacer (PN, g), peso (P, g), talla o altura (ALT, cm), edad gestacional (EG, semanas), edad postnatal (EPN, días), creatinina plasmática (CREA, $\mu\text{mol/L}$), aclaramiento de creatinina (CRCL, mL/min/1,73m^2), urea plasmática (UR, mmol/L); y las variables categóricas: sexo, ventilación mecánica (VM) y tratamiento concomitante con indometacina (INDO). Todos los datos demográficos registrados fueron incluidos en el análisis GAM para ambos parámetros farmacocinéticos (V_d y CL).

5.1.3. Desarrollo del modelo incorporando covariables

En esta etapa final se construyó, en NONMEM, el modelo de efectos mixtos que contiene información sobre la relación entre las covariables y los parámetros farmacocinéticos.

La introducción de covariables en el modelo se llevó a cabo siguiendo un proceso de

forward inclusion/backward elimination.^{207,209,210} En este proceso en una primera etapa se introducen en el modelo (Modelo A) todas las variables de una en una y aquella con mayor significación estadística permanece en el modelo (Modelo B). Se introducen de nuevo en el modelo B todas las covariables y aquella con mayor significación estadística permanece en el modelo (Modelo C). Se sigue este proceso hasta conseguir la introducción del máximo posible de covariables. Una vez se tiene este modelo (Modelo ZZ) se irán eliminando las covariables de una en una; si al eliminar alguna del modelo no presenta significación estadística, tendremos un nuevo modelo en el que no aparece esa covariable (Modelo Z), y de nuevo se intenta eliminar las covariables de una en una en pasos sucesivos hasta obtener el modelo final.

Para aquellas covariables que variaron con el tiempo para un mismo individuo, se llevó a cabo una regresión lineal de la covariable con el tiempo, o una interpolación lineal de las observaciones con el tiempo antes de su incorporación en el modelo. Los datos demográficos individuales que no habían sido seleccionados en la segunda etapa (GAM), pero que habían sido previamente descritos en la bibliografía como modificadores de la variabilidad interindividual (relacionada con ciertos parámetros) también se incluyeron en esta etapa.

5.1.4. Criterios de selección de modelos

La selección del modelo más adecuado se llevó a cabo mediante la exploración de las gráficas de “bondad de ajuste” obtenidas con el programa Xpose, la plausibilidad de los estimados de los parámetros, los coeficientes de variación de los estimados y la función objetiva calculada por NONMEM.²¹⁰

1. Análisis exploratorio de la bondad de ajuste de las gráficas utilizando los *softwares* Xpose® y S-PLUS®. Representaciones gráficas incluyendo i) el curso temporal de las observaciones y predicciones poblacionales vs tiempo, ii) el curso temporal de las observaciones y predicciones individuales vs tiempo, iii) los residuales poblacionales e individuales vs tiempo, iv) los residuales ponderados poblacionales e individuales vs tiempo, v) los residuales poblacionales ponderados vs predicciones poblacionales, vi) los residuales individuales ponderados vs predicciones individuales y vii) la simulación del modelo que permite predecir mejor el resultado del estudio poblacional.²¹¹
2. La plausibilidad de los estimados de los parámetros. Es decir, los parámetros deben tener un valor razonable o esperado de acuerdo con lo descrito en estudios publicados previamente.
3. Los intervalos de confianza de los parámetros. Para asegurar intervalos de confianza en la estimación de los parámetros que no incluyan el cero, el error estándar relativo de los parámetros de efectos fijos y randomizados debía ser inferior al 50%. En cualquier caso, se escogió siempre aquel modelo que presentaba menores errores de estimación.
4. La reducción de la función objetiva (OBJ). La diferencia en la función objetiva entre dos

modelos jerárquicos posee una distribución chi cuadrado (χ^2).²¹² Una disminución de 3,84 puntos en la OBJ corresponde a una $p < 0,05$ para un grado de libertad.²⁰⁸

En el caso de la incorporación de covariables, se tuvieron en cuenta los mismos criterios mencionados anteriormente con ligeras modificaciones: durante el proceso de *forward inclusion* se optó por un descenso en la función objetiva de al menos 3,84 puntos, una reducción de la variabilidad interindividual en los parámetros y la dispersión uniforme de los residuales y residuales ponderados alrededor de cero cuando estos se trazaron frente a las concentraciones predichas; mientras que durante el proceso de *backward elimination* sólo se retuvieron aquellas covariables cuya eliminación supusiera una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,01$ (incremento en la función objetiva $< 6,8$ puntos).

5.2. Validación del modelo seleccionado

En el presente estudio, y dado que el objetivo principal de esta tesis es la predicción a priori de las dosis a administrar a neonatos en el futuro, se planteó llevar a cabo una “validación externa”, por considerarse el métodos más riguroso y permite obtener resultados acerca de la generalización o transportabilidad el modelo.

Para ello se emplearon los datos provenientes de 75 neonatos no incluidos durante el desarrollo del modelo. Se simularon las concentraciones plasmáticas bayesianas que tendrían estos pacientes, fijando los parámetros de efectos fijos y aleatorios en los valores estimados para el modelo final empleando la opción POSTHOC en NONMEM. Se calcularon los residuales (concentraciones predichas menos observadas), y se representaron las concentraciones observadas frente a las predichas, así como los residuales frente al tiempo (concentraciones predichas menos observadas).

Además se evaluó la ausencia de desviaciones sistemáticas mediante el cálculo del *mean prediction error* (MPE) y la precisión mediante el *root mean squared error* (RMSE) de acuerdo a las ecuaciones 10 y 11.²¹³ Además se calcularon los IC95% de cada uno de estos parámetros.

$$MPE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (C_{obs,j} - C_{pred,j}) \quad (\text{Ecuación 10})$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (C_{obs,j} - C_{pred,j})^2} \quad (\text{Ecuación 11})$$

En las ecuaciones 10 y 11, N representa el número de datos, C_{obs} y C_{pred} son la concentración j observada y predicha, respectivamente.

5.3. Evaluación de la propuesta de dosificación del Hospital de Sant Pau según valores de concentración mínima deseada (CMD) en el momento del estudio y valores actuales

Para determinar si con la pauta de dosificación empleada en el Hospital Sant Pau se alcanzaría el objetivo de mantener las concentraciones plasmáticas por encima de la concentración mínima deseada (CMD) en vigor en el momento de recogida de muestras (4 mg/L) en todo el intervalo de dosificación para la mayor parte de los pacientes tratados se generaron mediante simulación los siguientes perfiles individuales de concentración-tiempo a partir de los parámetros fijos y aleatorios obtenidos en el modelo final:

- En el caso de covariables continuas, se simularon 1000 perfiles individuales de concentración-tiempo con valores de la covariable igual a la media del valor de dicha covariable en el set de datos empleado para el desarrollo del modelo, otros 1000 con valor de la covariable correspondiente al percentil 10 y otros 1000 perfiles individuales con valor de la covariable correspondiente al percentil 90. Como el modelo final seleccionado incluía dos covariables de este tipo, se simularon concentraciones plasmáticas que permitieran evaluar la interacción de las dos covariables. La dosis empleada en estas simulaciones fue 15 mg/kg.
- En el caso de covariables no continuas, se simularon 1000 perfiles individuales de concentración-tiempo en presencia y en ausencia de la covariable (tratamiento concomitante con indometacina).
- A modo de resumen en la Tabla 21 se recogen todas las combinaciones simuladas.

Tabla 21. Resumen del número de simulaciones realizadas.

	SIN INDOMETACINA			CON INDOMETACINA		
	CRCL bajo (10,86)	CRCL medio (21,00)	CRCL alto (32,70)	CRCL bajo (10,86)	CRCL medio (21,00)	CRCL alto (32,70)
Peso bajo (0,85 kg; P10)	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Peso medio (1,81 kg; P50)	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Peso alto (3,37 kg; P90)	1000	1000	1000	1000	1000	1000

Abreviaturas: CRCL, aclaramiento de creatinina (mL/min/1,73m²); P, percentil.

- Para la evaluación de la pauta de dosificación se representó gráficamente el perfil medio de cada una de las 1000 simulaciones e intervalo de predicción del 90% alrededor de esta media.

5.4. Propuesta de pauta de dosificación inicial para asegurar cobertura terapéutica en la mayor parte de los pacientes

Una vez construido el modelo farmacocinético y validados sus parámetros farmacocinéticos, se realizó una aproximación a situaciones de individualización posológica en base al modelo final seleccionado. A partir de las concentraciones simuladas siguiendo el método descrito en el apartado anterior, apartado 5.3, se calculó el porcentaje de pacientes con concentraciones mínimas inferiores a 10 mg/L a las 6, 8, 12 y 24 horas tras la primera administración del fármaco.

Considerando que el objetivo de la terapéutica en este tipo de pacientes es obtener concentraciones mínimas deseadas (CMD) por encima de 10 mg/L (según las nuevas recomendaciones) incluso tras la primera dosis, se determinó la necesidad de tener que aplicar una segunda dosis cuando el porcentaje de pacientes en un punto temporal con CMD por encima de 10 mg/L fuera inferior al 75%.

V. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

Se realizó un análisis descriptivo para las variables más relevantes clínicamente, es decir, características demográficas y función renal. Para estas variables se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, y mediante histogramas de frecuencias se determinó la forma de estas distribuciones para evaluar distribuciones no normales. En lo que respecta la variable edad, se analizaron por separado las edades gestacional (EG), postnatal (EPN) y postconcepcional (EPC). Para la variable peso, se estudiaron el peso al nacer (PN) y peso actual (PA), y para la función renal, las variables urea (UR), creatinina (CREA) y aclaramiento de creatinina (CRCL). Además también se analizó la talla (ALT).

1.1. Muestra de estudio

En la primera parte del estudio se incluyeron 150 neonatos (87 varones y 63 hembras) para los cuales se registraron: peso al nacer (PN) entre 0,498 y 3,940 kg, peso actual (PA) entre 0,450 y 4,240 kg, talla (ALT) entre 27,5 y 55,0 cm, edad gestacional (EG) entre 25,0 y 41,0 semanas, edad postnatal (EPN) entre 1,0 y 134,0 días, edad postconcepcional (EPC) entre 26,3 y 49,1 semanas, urea plasmática (UR) entre 0,6 y 38,7 mmol/L, creatinina plasmática (CREA) entre 18,0 y 375,0 $\mu\text{mol/L}$, y finalmente aclaramiento de creatinina (CRCL) entre 3,2 y 96,2 mL/min/1,73m². Las características antropométricas y clínicas de la muestra de estudio están recogidas en la siguiente tabla.

Tabla 22. Covariables de la muestra de estudio.

Covariables	Media	Desv. típica	Mediana	Mínimo	Máximo
EG	32,3	4,4	31,0	25,0	41,0
EPN	18,2	15,0	14,0	1,0	134,0
EPC	34,9	4,4	33,9	26,3	49,1
PN	1,8	0,9	1,6	0,5	3,9
PA	1,8	0,9	1,6	0,5	4,2
UR	5,7	4,2	4,5	0,6	38,7
ALT	41,8	5,6	42,3	27,5	55,0
CREA	72,1	32,6	62,9	18,0	375,0
CRCL	23,8	11,6	22,5	3,2	96,2

Abreviaturas: EG, edad gestacional (semanas); EPN, edad postnatal (días); EPC, edad postconcepcional (semanas); PN, peso al nacer (kg); PA, peso actual (kg); UR, urea plasmática (mmol/L); CREA, creatinina plasmática ($\mu\text{mol/L}$); CRCL, aclaramiento creatinina (mL/min/1,73m^2).

El número de muestras de vancomicina en plasma analizadas en la muestra de estudio fue de 924, obtenidas de un total de 150 pacientes. La Figura 5 representa la distribución de los tiempos de muestreo.

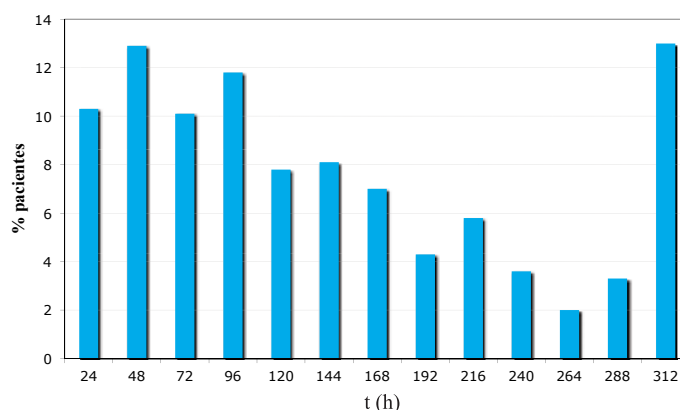


Figura 5. Distribución de los tiempos de muestreo en los 150 neonatos incluidos en el estudio desde el inicio del tratamiento con vancomicina.

1.1.1. Edad

El análisis de los datos de edad gestacional de la población estudiada se presentan en la tabla de la derecha. Se puede observar que el 78% de la población corresponde a neonatos prematuros, con una distribución relativa equivalente al 20% de neonatos muy prematuros (≤ 28 semanas), seguidos

Tabla 23. Distribución de los 150 neonatos según la edad gestacional.

EG (semanas)	N. pacientes	%	% acumulado
≤ 28	30	20	20
29-32	56	37	57
33-36	31	21	78
37-42	33	22	100

del 37% y del 21% prematuros de edades entre 29-32 semanas y prematuros entre 33-36 semanas, respectivamente; los neonatos a término representan el 22% de la población. Por lo que se refiere a la edad postnatal al inicio del tratamiento, el 42% de la población estudiada tienen menos de una semana de vida, el 47% entre una y cuatro semanas de vida, y el 11% más de un mes de vida, respectivamente (Tabla 24).

Tabla 24: Distribución de los 150 neonatos según la edad postnatal (valor absoluto) al inicio del tratamiento y promedios (mediana, mínimo y máximo) de la edad gestacional y creatinina al inicio del tratamiento.

EPN	N	%	% acumulado	EG (Med; Mín-Máx)	t-Student	CREA (Med; Mín-Máx)	t-Student
≤3	34	23	23	35 (35; 26-40)	0,838	93 (90; 59-158)	0,888
4-7	28	19	42	33 (32; 26-41)	0,022	93 (81; 44-159)	<0,001
8-28	71	47	89	31 (30; 25-40)	0,885	69 (62; 26-232)	0,123
>29	17	11	100	32 (30; 28-40)	0,197	49 (53; 26-71)	0,645

Abreviaturas: **CREA**, creatinina plasmática (μmol/L); **EG**, edad gestacional (semanas); **EPN**, edad postnatal (días); **Med**, mediana; **Mín**, mínimo; **Máx**, máximo.

La estadística descriptiva de los promedios de las edades gestacional, postnatal y postconcepcional, para la población estudiada, puede observarse en la siguiente tabla.

Tabla 25: Medidas de tendencia central, dispersión y forma de las diferentes distribuciones de las variables EG, EPN y EPC.

CoV	Media (DE)	Mediana	I. asimetría	I. apuntamiento	Mín.	Máx.
EG	32,3 (4,4)	31,0	0,6	-0,8	25,0	41,0
EPN	18,2 (14,0)	15,0	3,0	13,7	1,0	134,0
EPC	34,9 (4,4)	33,9	0,6	-0,1	26,3	49,1

Abreviaturas: **CoV**, covariables; **EG**, edad gestacional (semanas); **EPN**, edad postnatal (días); **EPC**, edad postconcepcional (semanas); **DE**, desviación estándar; **I**, índice; **Mín.**, mínimo; **Máx.**, máximo.

La Figura 6 representa las diferentes distribuciones muestrales de la covariable edad (EG, EPN y EPC).

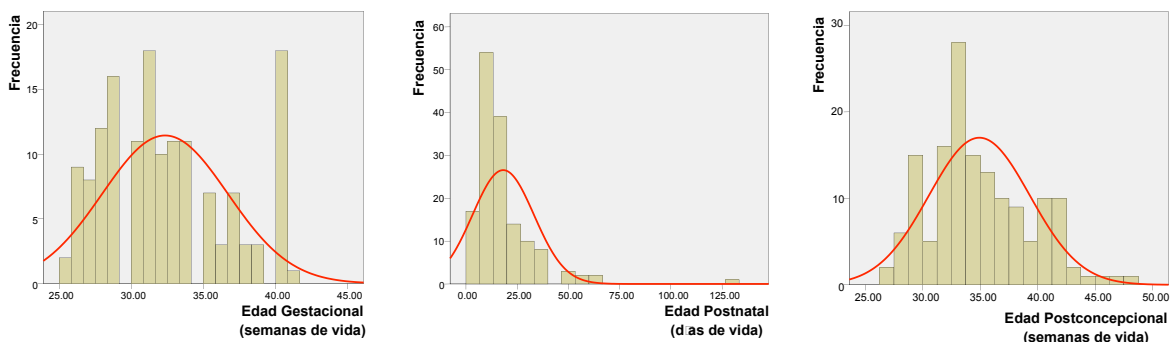


Figura 6. Histogramas de las edades gestacional (EG), postnatal (EPN) y postconcepcional (EPC).

1.1.2. Peso y talla

La Tabla 26 recoge los valores medios, desviaciones estándar así como los índices de morfología de las distribuciones de las variables peso al nacer (PN), peso actual (PA) y talla (ALT).

Tabla 26: Medidas de tendencia central, dispersión y forma de las diferentes distribuciones de las variables PN, PA, y ALT.

CoV	Media (DE)	Mediana	I. asimetría	I. apuntamiento	Mín.	Máx.
PN	1,798 (923)	1,585	1,0	-0,2	0,498	3,939
PA	1,844 (926)	1,570	0,9	0,4	0,450	4,243
ALT	41,84 (5,61)	41,29	0,2	-0,1	27,50	55,00

Abreviaturas: ALT, talla (cm); CoV, covariables; PN, peso al nacer (kg); PA, peso actual (kg); DE, desviación estándar; I, índice; Mín., mínimo; Máx., máximo.

La Figura 7 representa las distribuciones muestrales de las covariables peso (PN y PA) y talla (ALT).

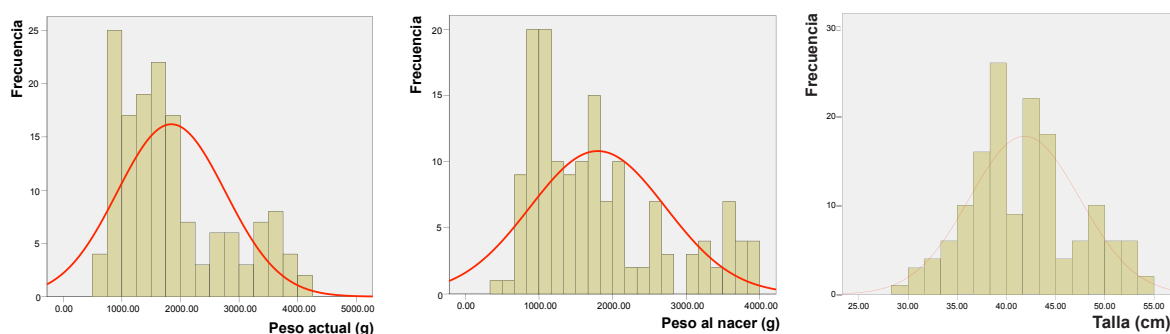


Figura 7. Histogramas del peso al nacer (PN), peso actual (PA) y talla (ALT).

1.1.3. Función renal

La Tabla 27 recoge los valores medios, desviaciones estándar así como los índices de forma de las distribuciones de los parámetros de funcionalidad renal.

Tabla 27: Medidas de tendencia central, dispersión y forma de las diferentes distribuciones de los parámetros de funcionalidad renal.

CoV	Media (DE)	Mediana	I. asimetría	I. apuntamiento	Mín.	Máx.
UR	5,7 (4,2)	4,5	2,7	10,2	0,6	38,7
CREA	72,1 (32,6)	62,9	2,8	12,8	18,0	375,0
CRCL	23,8 (11,6)	22,5	1,9	6,2	3,2	96,2

Abreviaturas: CoV, covariables; UR, urea plasmática (mmol/L); CREA, creatinina plasmática (µmol/L); CRCL, aclaramiento de creatinina (mL/min/1,73m²); DE, desviación estándar; I, índice; Mín., mínimo; Máx., máximo.

La Figura 8 representa las distribuciones muestrales de los parámetros de funcionalidad renal (UR, CREA y CRCL).

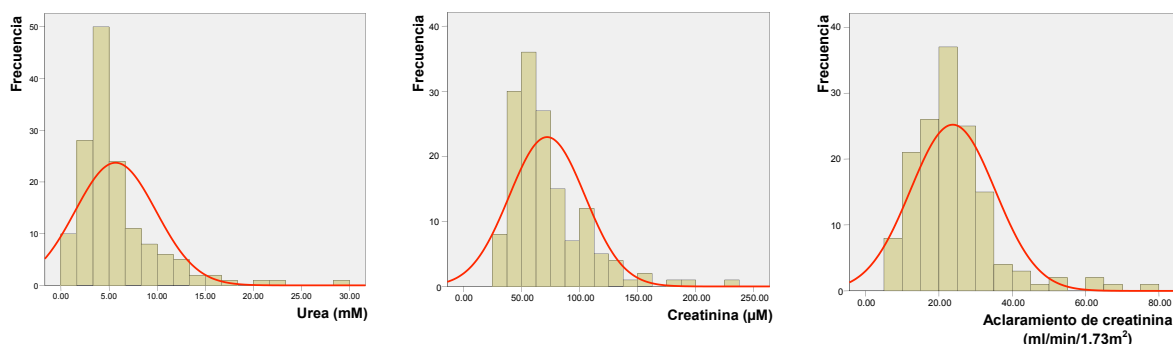


Figura 8. Histogramas de los parámetros de funcionalidad renal.

1.2. Muestra de validación

En la muestra de validación se incluyeron 75 pacientes (39 varones y 36 hembras) para los cuales se recogieron: peso al nacer (PN) entre 0,567 y 3,600 kg, peso actual (PA) entre 0,534 y 3,965 kg, talla (ALT) entre 31,0 y 53,0 cm, edad gestacional (EG) entre 24,0 y 42,0 semanas, edad postnatal (EPN) entre 1,0 y 51,0 días, edad postconcepcional (EPC) entre 26,3 e 44,6 semanas, urea plasmática (UR) entre 0,5 y 37,1 mmol/L, creatinina plasmática (CREA) entre 26,0 y 250,0 µmol/L, y finalmente el aclaramiento de creatinina (CRCL) entre 4,3 y 70,3 mL/min/1,73m². Las características demográficas y clínicas de la muestra de validación están recogidas en la Tabla 28.

El número de muestras de vancomicina en plasma analizadas para el grupo de validación fue de 216, obtenidas de un total de 75 pacientes. La Figura 9 representa la distribución de los tiempos de muestreo.

Tabla 28. Covariables de la muestra de validación.

CoV	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
EG	31,9	31,0	24,0	42,0
EPN	14,5	11,3	1,0	51,0
EPC	33,9	32,9	26,3	44,6
PN	1,5	1,3	0,6	3,6
PA	1,6	1,3	0,5	3,9
ALT	40,2	40,0	31,0	53,0
UR	4,7	3,3	0,5	37,1
CREA	74,0	70,1	26,0	250,0
CRCL	21,6	19,4	4,3	70,3

Abreviaturas: ALT, talla (cm); CoV, covariables; EG, edad gestacional (semanas); EPN, edad postnatal (días); EPC, edad postconcepcional (semanas); PN, peso al nacer (kg); PA, peso actual (kg); UR, urea plasmática (mmol/L); CREA, creatinina plasmática (µmol/L); CRCL, aclaramiento creatinina (mL/min/1,73m²).

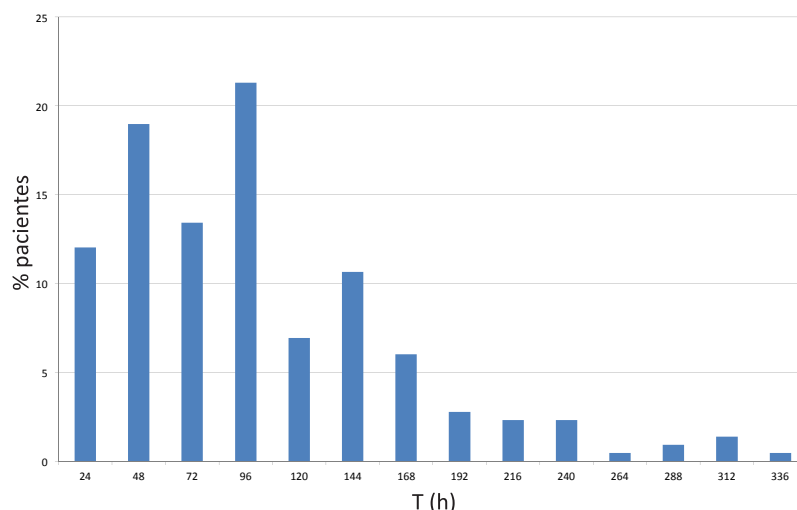


Figura 9. Distribución de los tiempos de muestreo en los 75 neonatos incluidos en la validación desde el inicio de la administración de vancomicina.

1.2.1. Edad

El análisis de los datos de edad gestacional de la población de validación se presentan en la Tabla 29. Se puede observar que el 80% de la población corresponde a neonatos prematuros, con una distribución relativa equivalente al 25% de neonatos muy prematuros (≤ 28 semanas), seguidos del 37% y del 17% prematuros de edades entre 29-32 semanas y prematuros entre 33-36 semanas, respectivamente; los neonatos a término representan el 20% de la población.

Por lo que se refiere a la edad postnatal, el 45% de la población estudiada tienen menos de una semana de vida, el 45% entre una y cuatro semanas de vida, y el 9% más de un mes de vida, respectivamente.

Tabla 29. Distribución de los 75 neonatos según la edad gestacional.

EG (semanas)	N. pacientes	%	% acumulado
≤ 28	19	25	25
29-32	28	37	63
33-36	13	17	80
37-42	15	20	100

Tabla 30: Distribución de los 75 neonatos según la edad postnatal (valor absoluto) al inicio del tratamiento y promedios (mediana, mínimo y máximo) de la edad gestacional y creatinina al inicio del tratamiento.

EPN	N	%	% acumulado	EG (Med; Mín-Máx)	CREA (Med; Mín-Máx)
≤ 3	19	25,33	25,33	34 (35; 27-42)	84 (88; 36-117)
4-7	15	20,00	45,33	32 (30; 28-40)	91 (77; 44-202)
8-28	34	45,33	90,66	31 (31; 24-41)	69 (64; 30-140)
>29	7	9,34	100,00	31 (32; 25-38)	43 (44; 27-62)

Abreviaturas: CREA, creatinina plasmática ($\mu\text{mol/L}$); EG, edad gestacional (semanas); EPN, edad postnatal (días); Med, mediana; Mín, mínimo; Máx, máximo.

La estadística descriptiva de las edades gestacional, postnatal y postconcepcional, para la población estudiada, puede observarse en la Tabla 31.

Tabla 31: Medidas de tendencia central, dispersión y forma de las diferentes distribuciones de las variables EG, EPN y EPC.

CoV	Media (DE)	Mediana	I. asimetría	I. apuntamiento	Mín.	Máx.
EG	31,4 (4,4)	30,0	0,7	-0,5	24,0	42,0
EPN	16,8 (12,1)	13,0	1,0	0,2	1,0	51,0
EPC	33,8 (4,3)	32,8	0,8	-0,1	26,3	44,6

Abreviaturas: **CoV**, covariables; **EG**, edad gestacional (semanas); **EPN**, edad postnatal (días); **EPC**, edad postconcepcional (semanas); **DE**, desviación estándar; **I**, índice; **Mín**, mínimo; **Máx**, máximo.

La Figura 10 representa las diferentes distribuciones muestrales de la covariable edad (EG, EPN y EPC) en el grupo de validación.

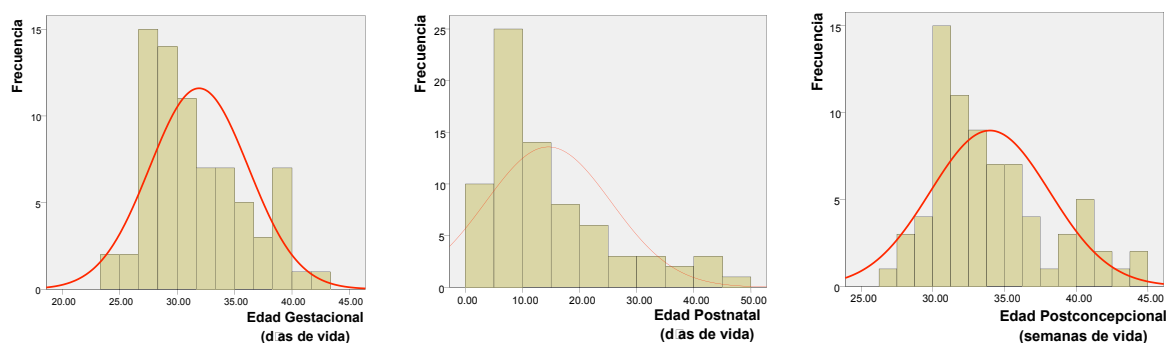


Figura 10. Histogramas de las edades gestacional (EG), postnatal (EPN) y postconcepcional (EPC).

1.2.2. Peso y talla

La Tabla 32 recoge los valores medios, desviaciones estándar así como los índices de forma de las distribuciones de las variables peso al nacer (PN), peso actual (PA) y talla (ALT).

Tabla 32: Medidas de tendencia central, dispersión y forma de las diferentes distribuciones de las variables PN, PA, y ALT.

CoV	Media (DE)	Mediana	I. asimetría	I. apuntamiento	Mín	Máx
PN	1549 (818)	1330	0,993	-0,040	567	3600
PA	1559 (789)	1332	0,959	0,036	534	3965
ALT	40,19	40,00	0,208	-0,943	31,0	53,0

Abreviaturas: **ALT**, talla (cm); **CoV**, covariables; **PN**, peso al nacer (kg); **PA**, peso actual (kg); **DE**, desviación estándar; **I**, índice; **Mín**, mínimo; **Máx**, máximo.

La Figura 11 representa las distribuciones muestrales de las covariables peso (PN y PA) y talla (ALT).

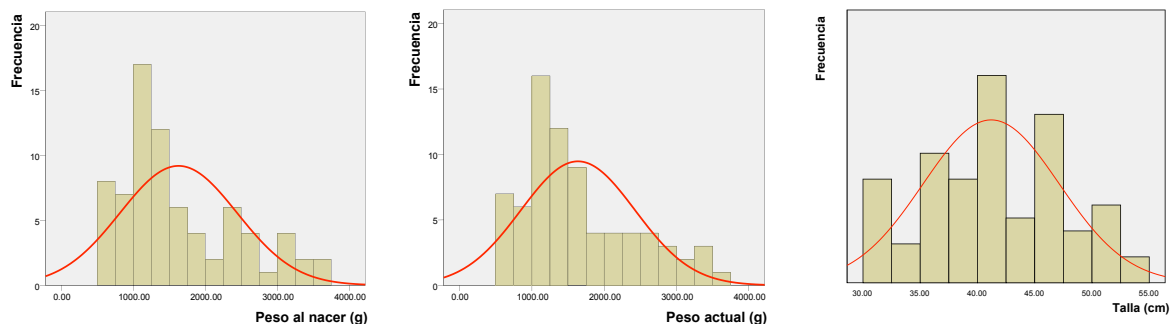


Figura 11. Histogramas del peso al nacer (PN), peso actual (PA) y talla (ALT).

1.2.3. Función renal

La Tabla 33 recoge los valores medios, desviaciones estándar así como los índices de forma de las distribuciones de los parámetros de funcionalidad renal.

Tabla 33: Medidas de tendencia central, dispersión y forma de las diferentes distribuciones de los parámetros de funcionalidad renal.

CoV	Media (DE)	Mediana	I. asimetría	I. apuntamiento	Mín	Máx
UR	4,3 (4,0)	3,3	3,950	23,794	0,6	38,7
CREA	67,8 (30,9)	62,0	2,043	6,918	18,0	375,0
CRCL	21,6 (11,0)	19,2	1,575	2,928	3,2	96,2

Abreviaturas: CoV, covariables; UR, urea plasmática (mmol/L); CREA, creatinina plasmática ($\mu\text{mol/L}$); CRCL, aclaramiento de creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$); DE, desviación estándar; I, índice; Mín, mínimo; Máx, máximo.

La Figura 12 representa las distribuciones muestrales de los parámetros de funcionalidad renal (UR, CREA y CRCL).

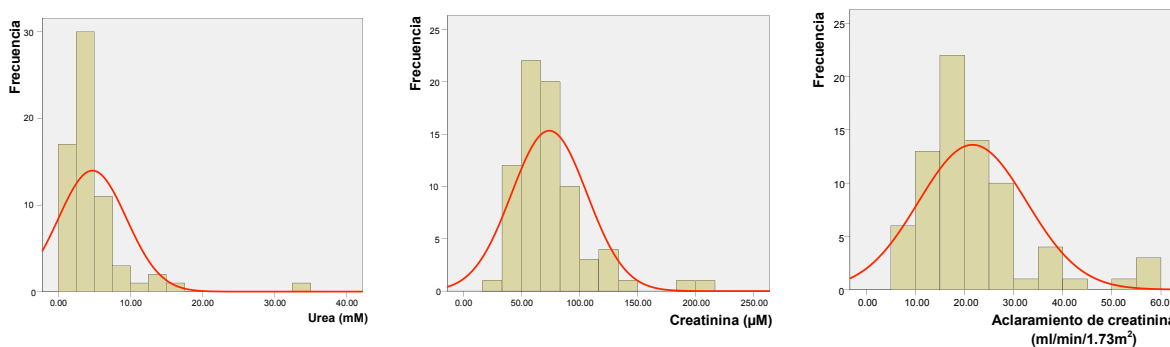


Figura 12. Histogramas de los parámetros de funcionalidad renal.

1.3. Comparativo hospitales

1.3.1. Edad

El análisis comparativo de los datos de edad gestacional de las dos poblaciones estudiadas se presentan en la Tabla 34. Se puede observar una distribución similar para la muestra del HSFX respecto a los neonatos pretérmino (24%, 33% y 21% de prematuros con menos de 28 semanas, prematuros de edades entre 29 y 32 semanas, y prematuros entre 33 y 36 semanas, respectivamente) y a los neonatos a término (21%). Para la muestra del Hospital de Sant Pau, se observa una distribución diferente entre los 2 grupos de edades más prematuras, es decir neonatos menores de 28 semanas (16%) y neonatos entre 29-32 semanas (41%), mientras para el grupo de neonatos de edades entre 33-36 semanas y entre 37-42 semanas se observa una distribución similar (21% en ambos grupos).

Tabla 34: Distribución según la edad gestacional de las muestras del HSFX y del Hospital de Sant Pau.

EPN (días)	N. pacientes		%		% acumulado	
	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau
≤28	18	12	24	16	24	16
29-32	25	31	33	41	57	57
33-36	16	16	21	21	79	79
37-42	16	16	21	21	100	100

Por lo que se refiere a la edad postnatal de la población correspondiente a las muestras de los hospitales HSFX y de Sant Pau, el 8% y el 20% tienen menos de una semana de vida, el 72% y el 67% menos de un mes de vida, y el 20% y 13% más de un mes de vida, respectivamente, estando la mayoría de pacientes incluida en el rango de una a tres semanas de vida, con una distribución similar en ambos grupos (72% y 67% para las muestras del HSFX y del Hospital de Sant Pau, respectivamente).

Tabla 35: Distribución según la edad postnatal de las muestras del HSFX y del Hospital de Sant Pau.

EPN (días)	N. pacientes		%		% acumulado	
	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau
<7	18	12	24	16	24	16
8-28	25	31	33	41	57	57
>29	22	20	29	27	87	84

La comparación estadística de los promedios de las edades entre los hospitales HSFX y de Sant Pau no mostró diferencias entre ambas poblaciones, como se recoge en la Tabla 36.

Tabla 36. Análisis comparativo de los pesos al nacer y actual entre las muestras del HSFX y del Sant Pau.

CoV	HSFX Media (DE)	Sant Pau Media (DE)	Valor p
EG	32,0 (4,4)	32,6 (4,3)	0,428
EPN	18,9 (10,8)	17,4 (18,3)	0,522
EPC	34,7 (4,4)	35,1 (4,41)	0,636

Abreviaturas: CoV, covariable; EG, edad gestacional (semanas); EPN, edad postnatal (días); EPC, edad postconcepcional (semanas); DE, desviación estándar; p, nivel de significación bilateral.

1.3.2. Peso y talla

Las tablas siguientes (Tablas 37 y 38) resumen la distribución de pesos (PN y PA) y el análisis comparativo de los pesos al nacer y actual entre los dos hospitales.

Tabla 37: Distribución según el peso al nacer y el peso actual de las muestras del HSFX y del Hospital de Sant Pau.

PN	N. pacientes		%		% acumulado	
	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau
≤1,0	17	17	23	23	23	23
[1-1,5[19	18	25	24	48	47
[1,5-2,5[23	22	31	29	79	76
≥2,5	16	18	21	24	100	100

PA	N. pacientes		%		% acumulado	
	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau
≤1,0	18	11	24	15	24	15
[1-1,5[19	17	25	23	49	37
[1,5-2,5[22	26	30	34	79	72
≥2,5	16	21	21	28	100	100

Cuando se han comparado los promedios de los pesos al nacer y actual entre los hospitales de S. Francisco Xavier (HSFX) y de Sant Pau no se han observado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 38).

La Tabla 39 resume el análisis comparativo de las tallas entre los dos hospitales.

Tabla 38. Análisis comparativo de los pesos al nacer y actual entre las muestras del HSFX y del Sant Pau.

CoV	HSFX Media (DE)	Sant Pau Media (DE)	Valor p
PN	1,750 (0,871)	1,847 (0,976)	0,524
PA	1,716 (0,857)	1,972 (0,974)	0,089

Abreviaturas: CoV, covariable; PN, peso al nacer (kg); PA, peso actual (kg); DE, desviación estándar; p, nivel de significación bilateral.

Tabla 39: Análisis comparativo de las tallas al nacer y actual entre las muestras del HSFX y del Hospital de Sant Pau.

CoV	HSFX Media (DE)	Sant Pau Media (DE)	Valor p
ALT	41,02 (5,62)	42,66 (5,52)	0,74

Abreviaturas: ALT, talla (cm); CoV, covariable; DE, desviación estándar; p, nivel de significación bilateral.

1.3.3. Función renal

El análisis comparativo de los parámetros de función renal de las dos poblaciones estudiadas se presenta en la Tabla 40. En ambos hospitales la mayor parte de pacientes presenta valores de urea plasmática por debajo de 15 mmol/L; por lo que respecta la creatinina, hay un mayor porcentaje de pacientes en la muestra de HSFX con valor medio de creatinina igual o inferior a 53 $\mu\text{mol/L}$. Finalmente, el número de pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 15 mL/min/1,73m² fue más del doble en la muestra del Hospital de Sant Pau comparativamente a la del HSFH.

Tabla 40. Distribución de los parámetros de función renal para las muestras del HSFX y del Hospital de Sant Pau.

UR	N. pacientes		%		% acumulado	
	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau
≤4	30	28	40	37	40	37
[4-15[44	42	59	55	99	93
≥15	1	5	1	7	100	100
CREA	N. pacientes		%		% acumulado	
	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau
≤53	35	13	47	17	47	17
[53-88[33	36	44	48	91	65
[88-120[5	18	6	24	97	89
≥120	2	8	3	11	100	100
CRCL	N. pacientes		%		% acumulado	
	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau	HSFX	Sant Pau
<15	8	21	11	29	11	29
[15-29[43	37	58	52	69	81
[30-59[19	14	37	19	95	100
≥60	4	0	5	ND	100	ND

Abreviaturas: UR, urea plasmática (mmol/L); CREA, creatinina plasmática ($\mu\text{mol/L}$); CRCL, aclaramiento de creatinina (mL/min/1,73m²); ND, no disponible

Cuando se han comparado los promedios de los parámetros de función renal entre HSFX y hospital de Sant Pau se observó que el aclaramiento de creatinina fue inferior en el grupo de neonatos del hospital de Portugal respecto al de Sant Pau; sin embargo estas diferencias no tienen implicaciones clínicas (Tabla 41).

Tabla 41. Análisis comparativo de los parámetros de función renal entre las muestras del HSFX y del hospital de Sant Pau.

CoV	HSFX Media (DE)	Sant Pau Media (DE)	Valor p
UR	5,1 (3,2)	8,3 (5,0)	0,071
CREA	60,0 (21,1)	84,1 (37,4)	0,001
CRCL	26,4 (12,8)	21,1 (9,4)	0,006

Abreviaturas: **CoV**, covariable; **UR**, urea plasmática (mmol/L); **CREA**, creatinina plasmática ($\mu\text{mol/L}$); **CRCL**, aclaramiento de creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$); **p**, nivel de significación bilateral.

2. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

2.1. Desarrollo del modelo básico

Durante el desarrollo del modelo básico se exploraron modelos farmacocinéticos mono- y bicompartimental (ver Tabla 42 con los modelos clave de este desarrollo). Tras analizar de manera simultánea la totalidad de las observaciones de la muestra de estudio, se concluyó que el modelo que mejor describía las concentraciones plasmáticas de vancomicina frente al tiempo era el monocompartimental con eliminación de primer-orden y variabilidad interindividual asociada al aclaramiento plasmático total (CL) y al volumen aparente de distribución (Vd). La variabilidad interindividual se describió como una función exponencial. La variabilidad residual se modeló con un modelo aditivo y valores diferentes para los dos hospitales, estimándose un 4% y 7,5% para la muestra del Hospital de Sant Pau y la muestra de HSFX, respectivamente. Los estimados de variabilidad interindividual fueron del 47% y 70% para Vd y CL, respectivamente. Los valores de los parámetros típicos (medios) de la población fueron 0,0943 L/h y 0,946 L para CL y Vd, respectivamente. La Tabla 43 recoge el valor de los estimados de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina así como sus errores de estimación, obtenidos con el modelo básico.

Tabla 42. Resumen del proceso de desarrollo del modelo básico.

Modelo	Características del modelo	OBJ
#1	Modelo monocompartimental Método FOCE	4714
#3	=1, excepto VSP= θ_1 VPO= θ_2	4707
#5	=3, excepto CLSP= θ_1 CLPO= θ_2	4697
#7	=5, excepto error residual $\varepsilon_1=SP$, $\varepsilon_2=PO$	4583
#8	=7, excepto V= θ_1	4590
#9	=8, excepto CL= θ_1	4600

Abreviaturas: **VSP**, volumen de distribución de vancomicina para los pacientes del Hospital de Sant Pau; **VPO**, volumen de distribución de vancomicina para los pacientes del HSFX; **CLSP**, aclaramiento plasmático total de vancomicina para los pacientes del Hospital de Sant Pau; **CLPO**, aclaramiento plasmático total de vancomicina para los pacientes del HSFX; **SP**, Hospital de Sant Pau; **PO**, Hospital de S. Francisco Xavier (HSFX).

Tabla 43. Parámetros farmacocinéticos poblacionales del modelo básico seleccionado.

Parámetro	V(L)	η_V	CL (L/h)	η_{CL}	Error residual (%)	
					Sant Pau	HSFX
Estimado (EER)	0,946 (5)	47 (16)	0,094 (5,5)	70 (16)	4 (17)	7,5 (13)

Abreviaturas: η_V , η_{CL} , representan los valores de variabilidad interindividual, expresados como coeficiente de variación (CV%) asociados a V y CL, respectivamente; **EER**, error estándar relativo, aparece entre paréntesis y está expresado como el error de estimación con respecto al valor del parámetro en porcentaje.

Las Figuras 13 y 14 representan la relación entre las observaciones experimentales (OBS) y las predicciones poblacionales (PRED) e individuales (IPRED), respectivamente. En la gráfica de OBS vs PRED se observa una buena identificación del modelo estructural a pesar de obtener una ligera desviación sistemática para las concentraciones altas. Esta desviación no está presente cuando se evalúa el modelo de efectos aleatorios (Figura 14).

Entre las covariables categóricas, únicamente el tratamiento concomitante con indometacina mostró una correlación negativa con el aclaramiento (Figura 16).

Seguidamente se evaluó, en primera instancia de manera gráfica, para todas las posibles covariables con interés clínico de las que se disponía información, cuáles podrían estar relacionadas con los diferentes parámetros del modelo Vd y CL. Para ello se representaron los estimados empíricos Bayesianos del Vd y CL obtenidos del modelo básico seleccionado frente al valor de las diferentes covariables.

Se observó la presencia de una posible relación lineal positiva entre el Vd y la edad gestacional, edad postconcepcional, peso al nacer y peso actual (Figuras 16a, 16b, 16d y 16e, respectivamente). El CL mostró una relación lineal positiva con la edad postnatal (Figura 17b), peso actual (Figura 17e), urea (Figura 17f) y aclaramiento de creatinina (CRCL, Figura 17h).

Entre las covariables categóricas, únicamente el tratamiento concomitante con indometacina mostró una correlación negativa con el aclaramiento (Figura 18).

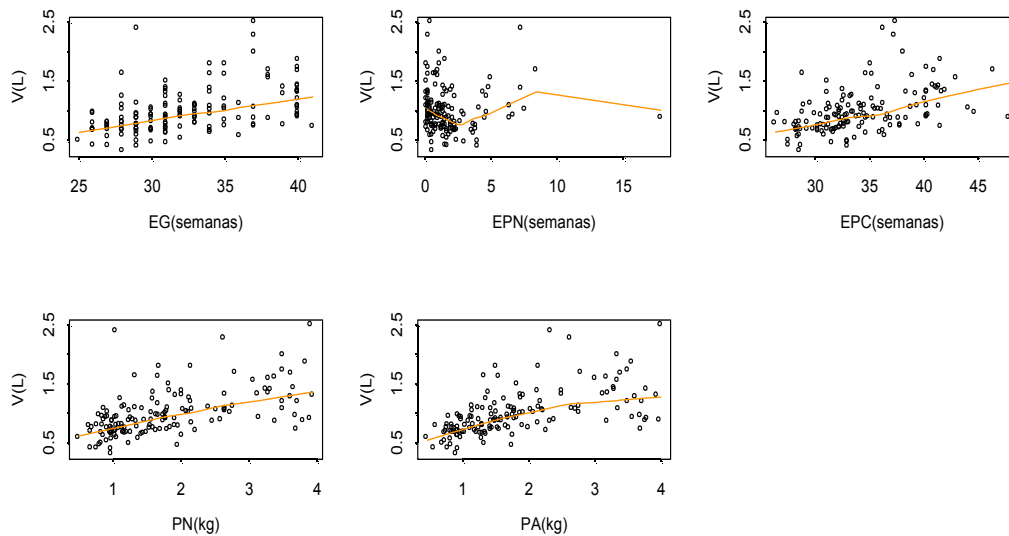


Figura 16. Relaciones entre los estimados individuales del V del modelo básico frente a posibles covariables. Cada uno de los paneles representa: (a) edad gestacional (EG), (b) edad postnatal (EPN), (c) edad postconcepcional (EPC), (d) peso al nacer (PN) y (e) peso actual (PA), respectivamente.

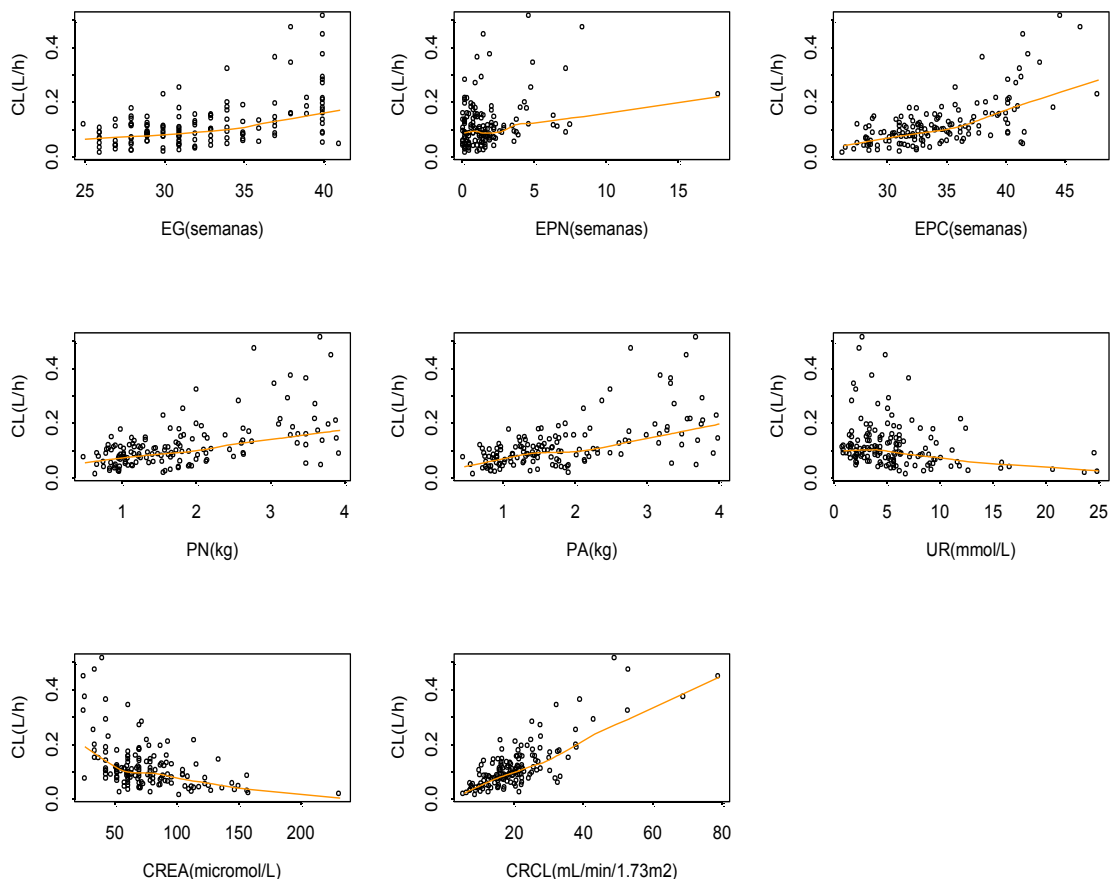


Figura 17. Relaciones entre los estimados individuales del CL del modelo básico frente a posibles covariables. Cada uno de los paneles representa: (a) edad gestacional (EG), (b) edad postnatal (EPN), (c) edad postconcepcional (EPC), (d) peso al nacer (PN), (e) peso actual (PA), (f) urea (UR), (g) creatinina (CREA) y (h) aclaramiento de creatinina (CRCL), respectivamente.

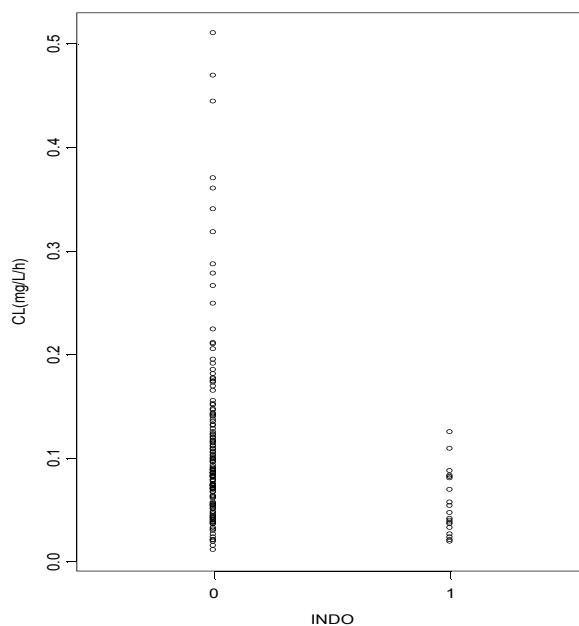


Figura 18. Estimados individuales del aclaramiento plasmático de vancomicina en el modelo básico frente al tratamiento con indometacina 1 (presencia de tratamiento), 0 (ausencia de tratamiento).

2.3. Desarrollo del modelo incorporando covariables

Usando las covariables identificadas en las Figuras 15, 16, 17 y 18 y considerando el hecho de que si dos covariables están correlacionadas no se pueden introducir ambas en un modelo, se construyó el modelo de covariables en NONMEM. Este proceso se realizó en etapas: se evaluó inicialmente la posible introducción de cada una de las covariables anteriormente identificadas de una en una. Posteriormente en el modelo con mayor significación estadística se evaluó la incorporación de una nueva covariable. Se repitió este proceso hasta llegar al punto donde no se pudieron incorporar más covariables. En la Tabla 44 se ha incorporado un resumen de los modelos clave en el desarrollo del modelo que incorporaría covariables.

Tanto PA como EPN son covariables que varían en el tiempo por lo que para su introducción en el modelo se hizo una interpolación lineal de los valores obtenidos en diferentes puntos temporales. El CRCL sin embargo, se asumió como estable entre dos medidas temporales.

Tabla 44. Resumen del proceso de desarrollo del modelo incorporando covariables.

Modelo	Características del modelo	OBJ
#9	Modelo monocompartimental, error residual diferente para los dos hospitales	4600
#16	=9, y $CL=(\theta_1+\theta_2*AW)*EXP(\eta)$	Estimado para $\theta_1=0$
#17	=16, y $CL=\theta_2*AW*EXP(\eta)$	4501
#18	=17, y $V=(\theta_1+\theta_2*AW)*EXP(\eta)$	4394
#20	=18, y $CL=(\theta_3+\theta_3*\theta_4*CRCL)*EXP(\eta)$	Error estimado $\theta_3>100\%$
#25	=18, y $CL=\theta_3*CRCL*EXP(\eta)$	4227
#26	=18, y $CL=\theta_3*(CRCL**\theta_4)*EXP(\eta)$	4227 y $\theta_3=1,04$ (error 17%)
#35	=25, y $CL=\theta_3*CRCL*PNA*EXP(\eta)$	4300
#36	=25, y $CL=\theta_3*CRCL*(PNA**\theta_4)*EXP(\eta)$	4200
#39	=25, y $V=(\theta_1(MV)+\theta_3(1-MV)+\theta_2*AW)*EXP(\eta)$	4227
#41	=25, y $CL=(\theta_3(INDO)CRCL+\theta_4(1-INDO)CRCL)*EXP(\eta)$	4192

El modelo seleccionado (run41) tiene 4 parámetros: dos parámetros para representar la relación entre el aclaramiento de creatinina y la presencia o ausencia de indometacina concomitante con el aclaramiento de vancomicina (Ecuación 12) y otros dos parámetros para describir la relación entre el Vd y el peso actual (Ecuación 13).

$$CL = [\theta_3 * (INDO) * CRCL] + [\theta_4 * (1 - INDO) * CRCL] * EXP(\eta) \quad (\text{Ecuación 12})$$

$$V = (\theta_1 + \theta_2 * AW) * EXP(\gamma) \tag{Ecuación 13}$$

La Figura 19 muestra la mejoría en las predicciones poblacionales de este modelo con respecto a las predicciones poblacionales obtenidas con el modelo base carente de covariables. Los pares de datos están homogéneamente distribuidos a lo largo de la línea identidad, y con menor dispersión alrededor de ella. Lo que sugiere que el modelo de covariables describe mejor los datos a nivel poblacional que el modelo base.

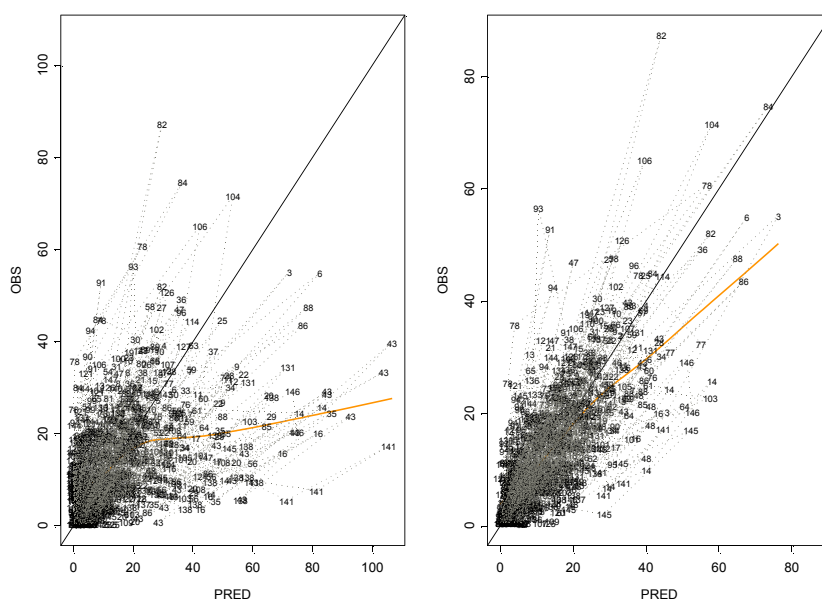


Figura 19. Concentraciones observadas (OBS) frente a las predicciones plasmáticas poblacionales (PRED) de vancomicina de los modelos básico (panel izquierdo) y final (panel derecho). Los números representan las concentraciones de cada paciente incluido en el estudio. La línea continua negra representa la línea identidad, y la línea continua naranja representa la tendencia de los datos.

La mejoría del modelo para describir los datos también se observó a nivel individual, evidenciable a través de la Figura 20. Al igual que ocurría con las predicciones poblacionales, los pares entre las concentraciones observadas y las predicciones individuales están homogéneamente distribuidas a lo largo de la línea identidad, pero de modo más cercano a ella con el modelo final que con el modelo base.

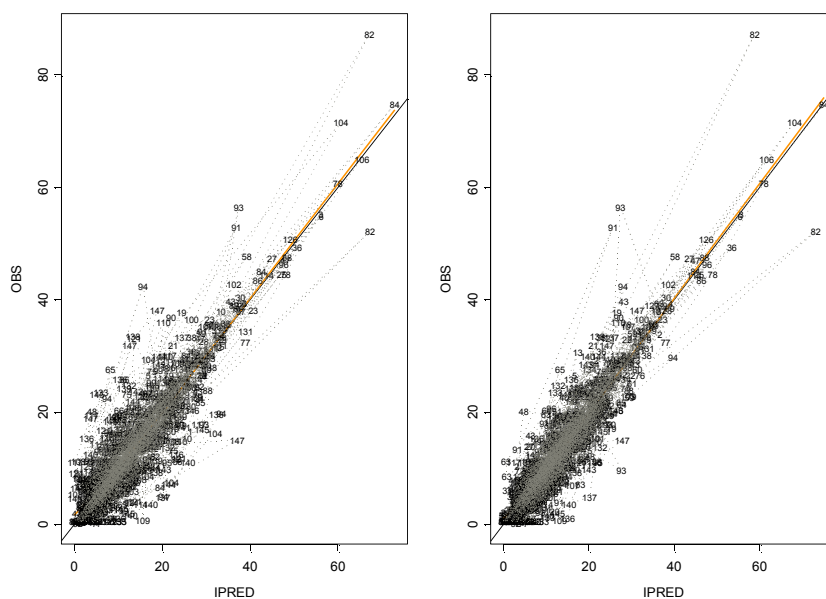


Figura 20. Concentraciones observadas (OBS) frente a las predicciones plasmáticas individuales (IPRED) de vancomicina entre los modelos básico (panel izquierdo) y final (panel derecho). Los números representan las concentraciones de cada paciente incluido en el estudio. La línea continua negra representa la línea identidad, y la línea continua naranja representa la tendencia de los datos.

La Tabla 45 resume los estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de vancomicina y sus errores de estimación obtenidos con el modelo final.

Tabla 45. Estimados (EER) de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de vancomicina para el modelo final.

Parámetro	Estimado (EER)	Variabilidad interindividual (EER)
θ_1	0,162 (44)	38 (50)
θ_2	0,455 (11)	
θ_3	0,0027 (22)	39 (13)
θ_4	0,0045 (3,7)	
Error residual (%)	Sant Pau: 4 (13) HSFX: 5,8 (19)	

Los valores de variabilidad interindividual se expresan como coeficiente de variación (CV%) asociados a V y CL , respectivamente. El error estándar relativo (EER) es el error estándar dividido por el estimado del parámetro; $V = \theta_1 + \theta_2 AW$ y $CL = [\theta_3 * (INDO) * CRCL] + [\theta_4 * (1 - INDO) * CRCL] * EXP(\eta)$, donde INDO consiste en una función indicativa para el tratamiento concomitante con indometacina.

2.4. Validación del modelo seleccionado

La capacidad predictiva del modelo poblacional obtenido se evaluó mediante una evaluación externa. Es decir, se predijeron las concentraciones que deberían tener un grupo de pacientes no incorporados en el estudio y se evaluó gráfica y estadísticamente la cercanía entre la predicción y las observaciones reales.

Como se muestra en la Figura 21, las medias de las predicciones en cualquiera de los cinco intervalos (con igual número de predicciones) se aproximan al valor cero indicando la ausencia de desviaciones sistemáticas. Las diferencias entre las predicciones poblacionales y las observaciones son independientes de los niveles de vancomicina, excepto para concentraciones altas (por encima de 45 mg/L), donde el modelo parece predecir concentraciones ligeramente inferiores, aunque, como se muestra en la Figura 22, tan sólo hay tres observaciones superiores a 45 mg/L.

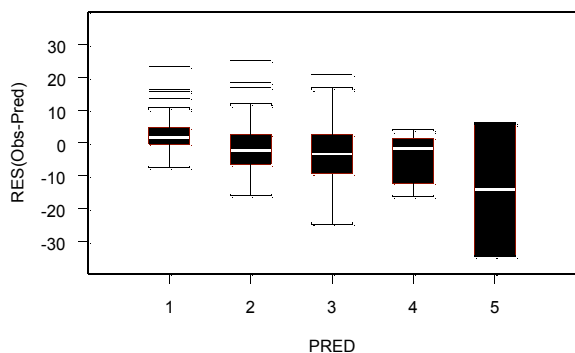


Figura 21. Residuales ponderados frente a las predicciones del modelo poblacional final para el grupo de validación. Las predicciones se dividen en cinco categorías: 1 (0,0-11,45 mg/L), 2 (11,45-23,5 mg/L), 3 (23,5-35,6 mg/L), 4 (35,6-47,7 mg/L) y 5 (47,7-59,8 mg/L).

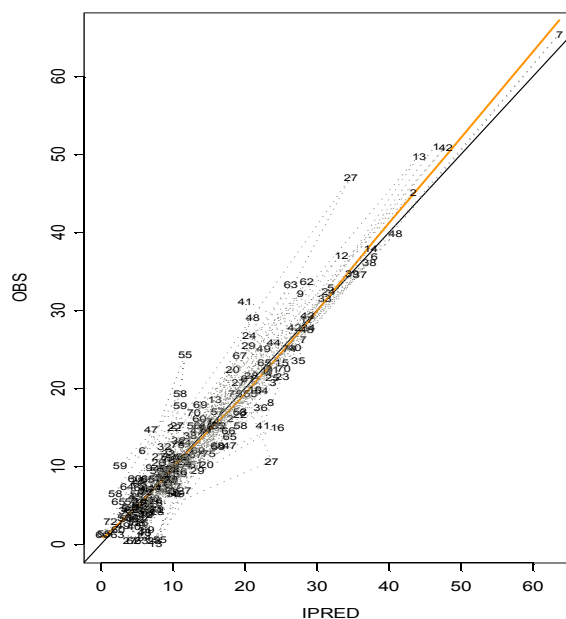


Figura 22. Concentraciones plasmáticas de vancomicina observadas en el grupo de validación (OBS) frente a las predicciones individuales del modelo final (IPRED).

El cálculo numérico del error de predicción del modelo (-0,015 [IC95%: -0,076-0,046]) indica que no hay desviaciones sistemáticas en la predicción de nuevas concentraciones, y el valor de MRSE (3,42 [IC95%: 3,33-3,51]) indica que las predicciones del modelo tienen una buena precisión.

2.5. Evaluación de la propuesta de dosificación del Hospital de Sant Pau considerando valores de CMD de 4 mg/L

2.5.1. Neonatos de peso medio

Como muestra la Figura 23, el 100% de neonatos de peso medio con CRCL bajo (percentil 10 de la muestra empleada para el desarrollo del modelo) tendrían concentraciones plasmáticas de vancomicina por encima de la concentración mínima deseada en el momento de realizar el estudio (CMD >4 mg/L) 12 horas tras la administración del fármaco. Este porcentaje disminuye hasta aproximadamente un 75% en neonatos con valores de

CRCL medios, y es de tan solo aproximadamente un 50% de los neonatos con un CRCL alto (percentil 90 de la muestra empleada para el desarrollo del modelo). En el caso de que los neonatos recibieran además tratamiento concomitante con indometacina como muestra la Figura 24, estos porcentajes se verían incrementados. Aquellos con CRCL bajo superarían los 4 mg/L durante más de 24 horas para el 100% de los casos. Aquellos con CRCL medio superarían este valor en el 100% de los casos a las 12 horas, pero en el caso de neonatos con CRCL alto este porcentaje disminuye hasta aproximadamente un 80%.

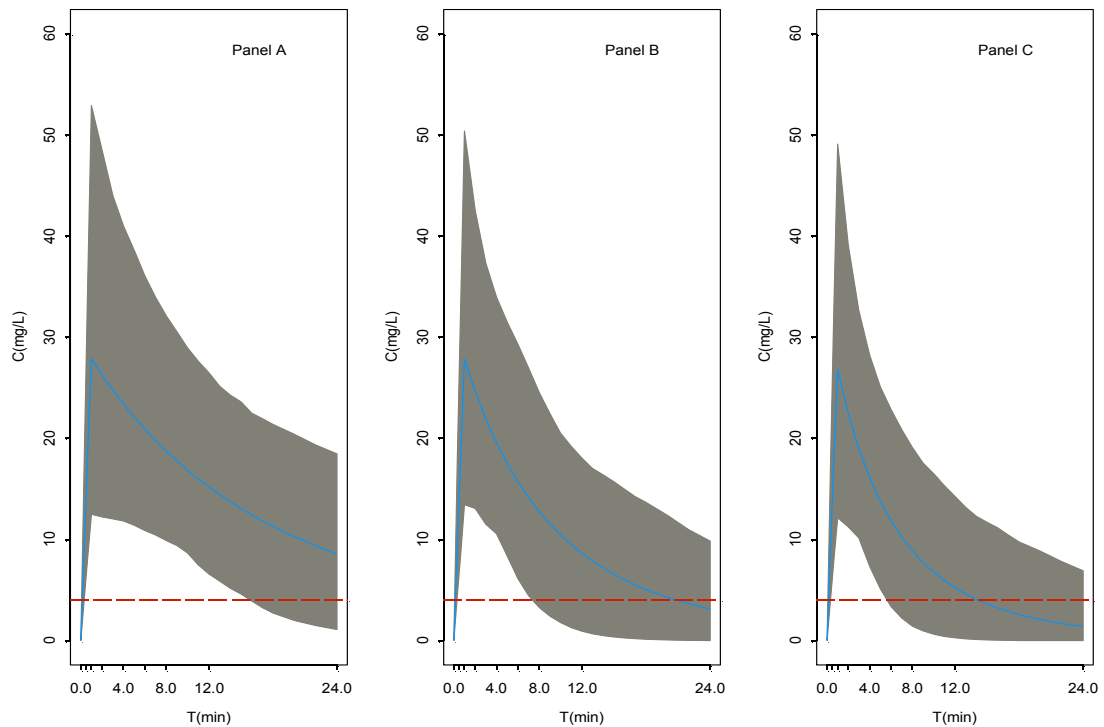


Figura 23. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina para neonatos de peso igual al percentil 50 del peso de los neonatos empleados para el desarrollo del modelo tras recibir una dosis única de 15 mg/kg, asumiendo un CRCL igual al percentil 10 (Panel A), percentil 50 (Panel B) y percentil 90 (panel C) de los neonatos empleados en el desarrollo del modelo. La línea continua representa la predicción media y la zona gris el intervalo de predicción del 90%. La línea punteada roja indicaría el valor de concentración igual a la CMD definida en el momento del estudio (4 mg/L).

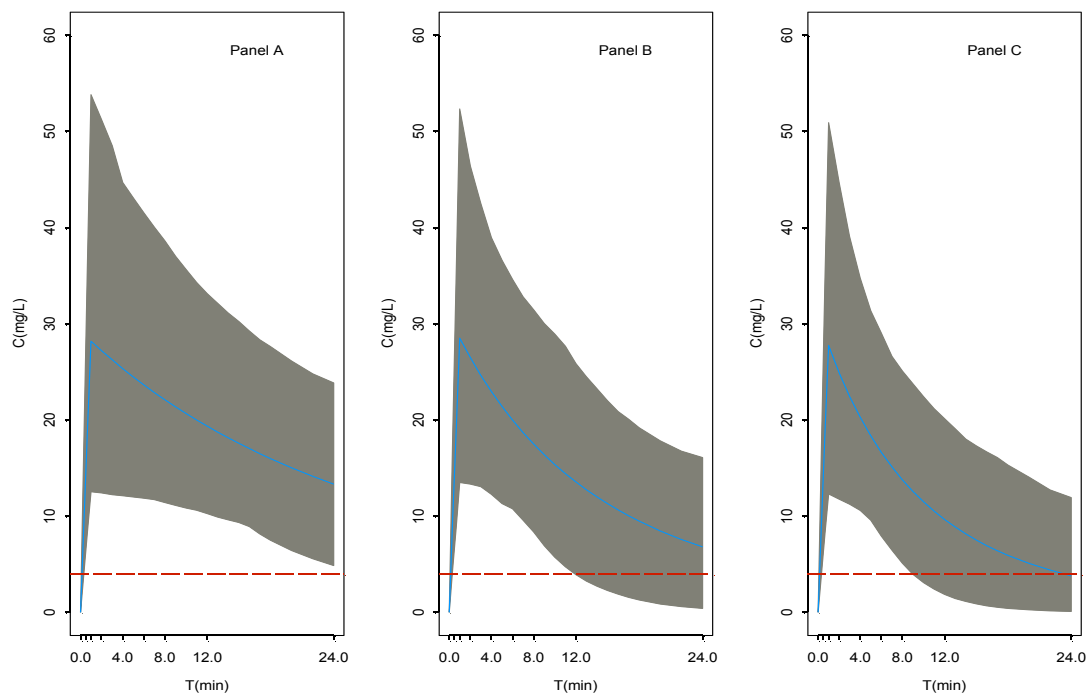


Figura 24. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina para neonatos de peso igual al percentil 50 del peso de los neonatos empleados para el desarrollo del modelo tras recibir una dosis única de 15 mg/kg, asumiendo un CRCL igual al percentil 10 (Panel A), percentil 50 (Panel B) y percentil 90 (panel C) de los neonatos empleados en el desarrollo del modelo y que reciben indometacina como medicación concomitante. La línea continua representa la predicción media y la zona gris el intervalo de predicción del 90%. La línea punteada roja indicaría el valor de concentración igual a la CMD definida en el momento del estudio (4 mg/L).

2.5.2. Neonatos de peso igual al percentil 10 de la población usada para el desarrollo del modelo

La dosificación de vancomicina en función del peso como dosis inicial, parece no ser lo más indicado para neonatos con un peso equivalente al percentil 10 de los pesos de la muestra usada para el desarrollo del modelo. En la Figura 25 se observa que, independientemente del funcionamiento renal, en este grupo de neonatos no se consigue tener una cobertura del 100% con esta dosificación. El porcentaje de neonatos con una concentración plasmática de vancomicina por encima de la CMD de 4 mg/L es de aproximadamente un 80, un 50 y un 25% en casos con CRCL igual al percentil 10, 50 y 90 de la muestra empleada para el desarrollo del modelo, respectivamente. De hecho, en este último grupo, a las 8 horas post-dosis sólo un 50% de la población tendría concentraciones superiores a la 4 mg/L. Este porcentaje se ve incrementado en el caso de neonatos que además reciben de manera concomitante indometacina, de manera que, el 100% de los pacientes con peso bajo y CRCL bajo estarían cubiertos durante el período de 12 horas. Este porcentaje desciende a aproximadamente un 80 y un 50% en el caso de neonatos con CRCL medio o CRCL alto, respectivamente.

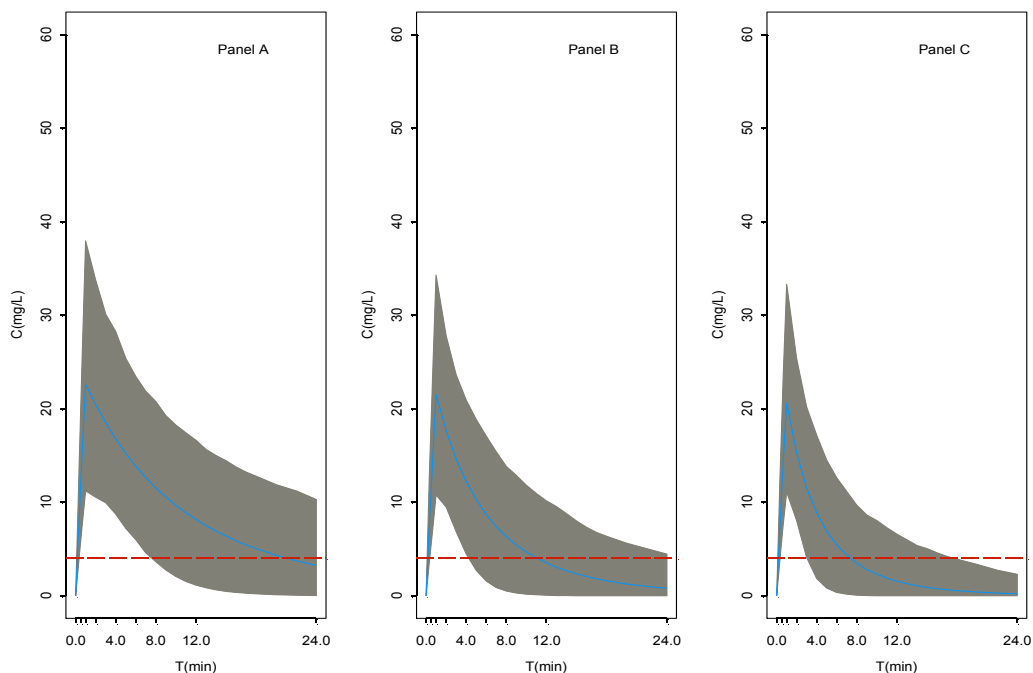


Figura 25. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina para neonatos de peso igual al percentil 10 del peso de los neonatos empleados para el desarrollo del modelo tras recibir una dosis única de 15 mg/kg, asumiendo un CRCL igual al percentil 10 (Panel A), percentil 50 (Panel B) y percentil 90 (panel C) de los neonatos empleados en el desarrollo del modelo. La línea continua representa la predicción media y la zona gris el intervalo de predicción del 90%. La línea punteada roja indicaría el valor de concentración igual a la CMD establecida en el momento del estudio (4 mg/L).

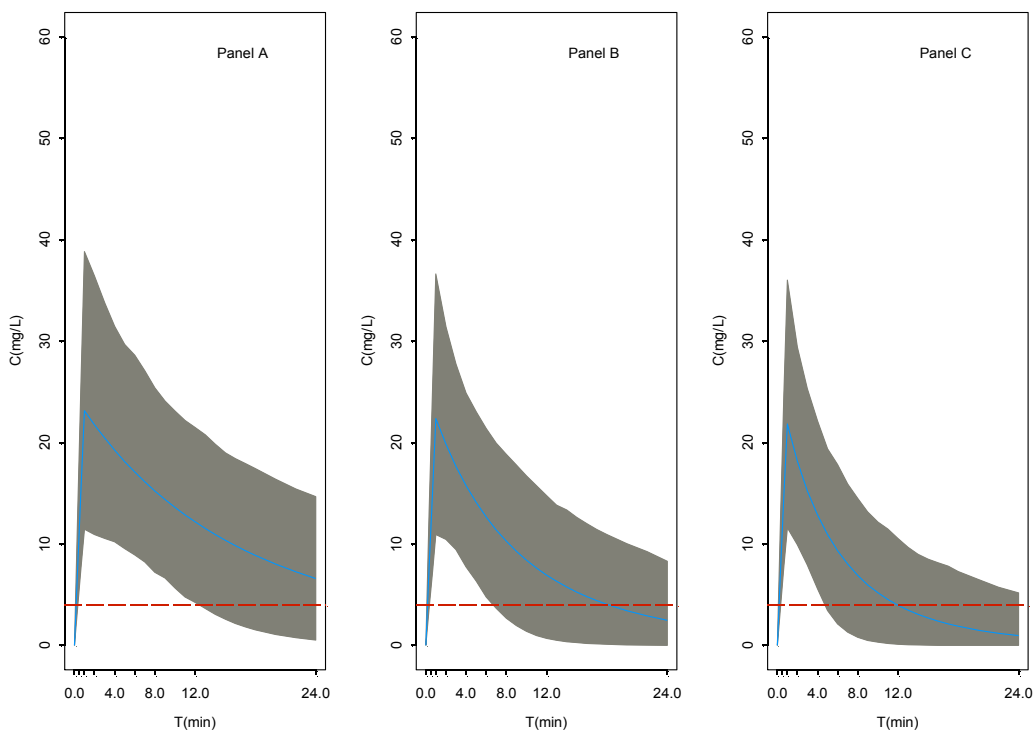


Figura 26. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina para neonatos de peso igual al percentil 10 del peso de los neonatos empleados para el desarrollo del modelo tras recibir una dosis única de 15 mg/kg, asumiendo un CRCL igual al percentil 10 (Panel A), percentil 50 (Panel B) y percentil 90 (panel C) de los neonatos empleados en el desarrollo del modelo y que reciben indometacina como medicación concomitante. La línea continua representa la predicción media y la zona gris el intervalo de predicción del 90%. La línea punteada roja indicaría el valor de concentración igual a la CMD establecida en el momento del estudio (4 mg/L).

2.5.3. Neonatos de peso igual al percentil 90 de la población usada para el desarrollo del modelo

Las Figuras 27 y 28 muestran que, todos los neonatos con peso igual al percentil 90 de la muestra empleada tendrían concentraciones por encima de la CMD establecida en el momento del estudio (4 mg/L) a las 12 horas después de una dosis única de 15 mg/kg. En el caso de pacientes con medicación concomitante con indometacina este porcentaje se mantendría prácticamente inalterado a las 24 horas tras la administración de una dosis única.

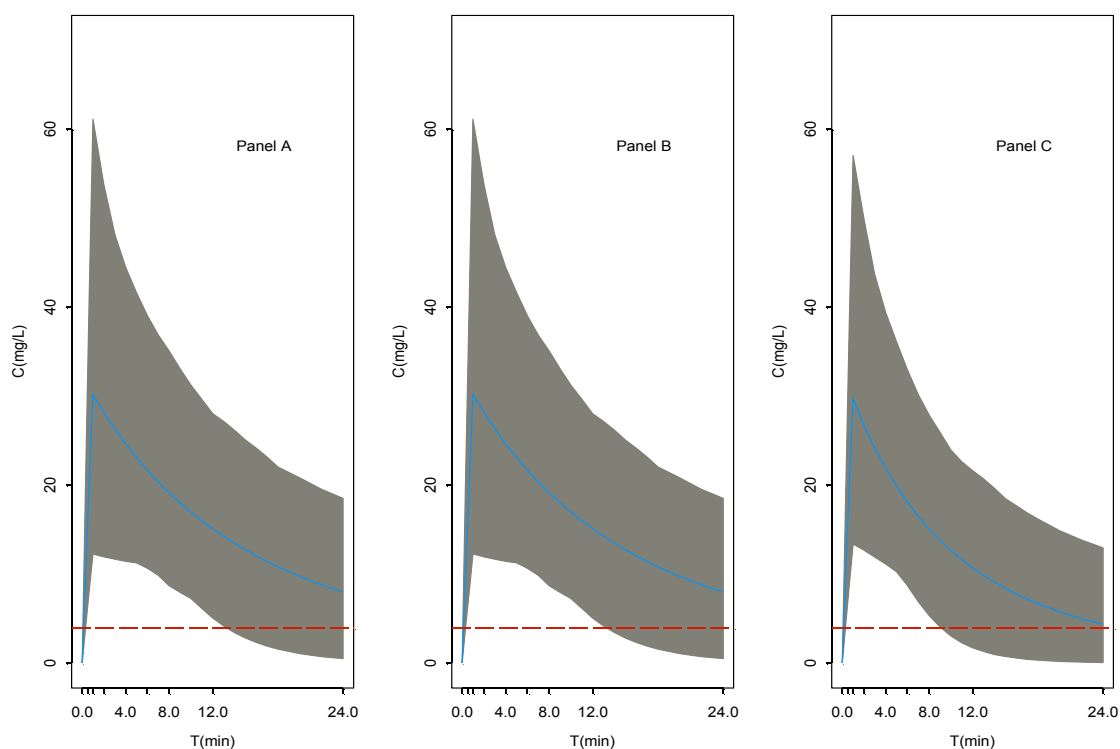


Figura 27. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina para neonatos de peso igual al percentil 90 del peso de los neonatos empleados para el desarrollo del modelo tras recibir una dosis única de 15 mg/kg, asumiendo un CRCL igual al percentil 10 (Panel A), percentil 50 (Panel B) y percentil 90 (panel C) de los neonatos empleados en el desarrollo del modelo que no reciben indometacina concomitantemente. La línea continua representa la predicción media y la zona gris el intervalo de predicción del 90%. La línea punteada roja indicaría el valor de concentración igual a la CMD establecida en el momento del estudio (4 mg/L).

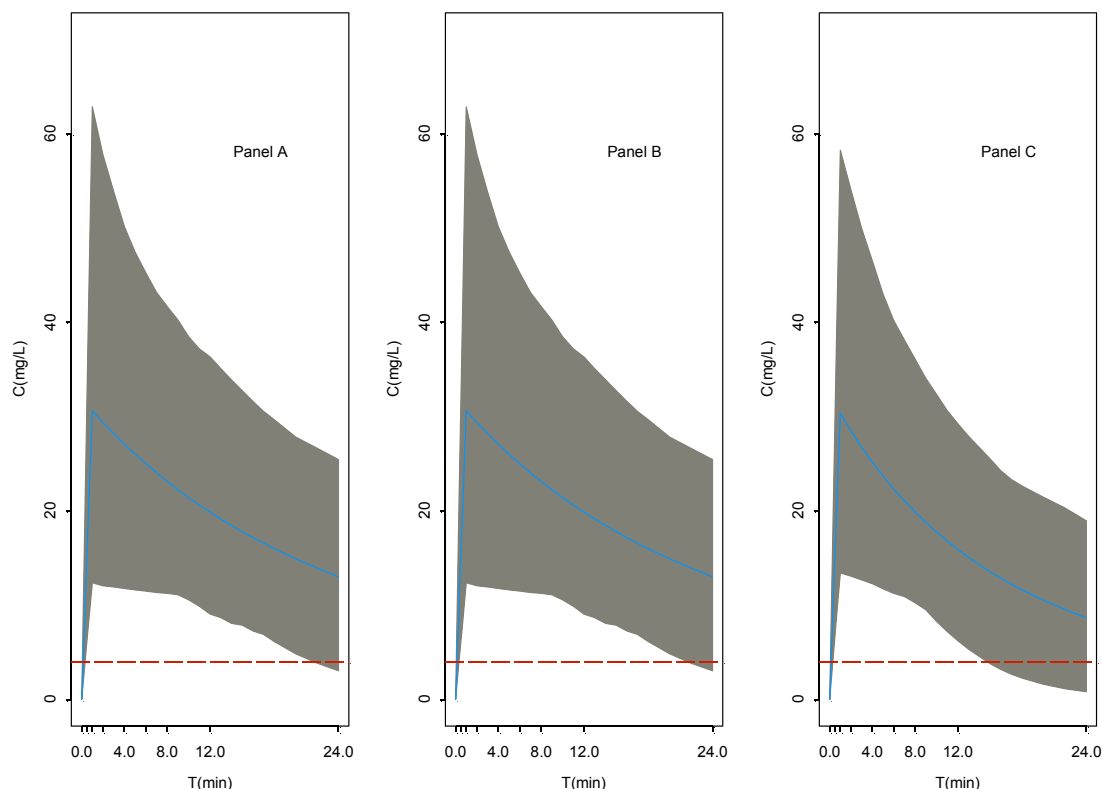


Figura 28. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina para neonatos de peso igual al percentil 90 del peso de los neonatos empleados para el desarrollo del modelo tras recibir una dosis única de 15 mg/kg, asumiendo un CRCL igual al percentil 10 (Panel A), percentil 50 (Panel B) y percentil 90 (panel C) de los neonatos empleados en el desarrollo del modelo y que reciben indometacina como medicación concomitante. La línea continua representa la predicción media y la zona gris el intervalo de predicción del 90%. La línea punteada roja indicaría el valor de concentración igual a la CMD establecida en el momento del estudio (4 mg/L).

2.6. Evaluación de la propuesta de dosificación del Hospital de Sant Pau considerando los nuevos valores de CMD (10 mg/L)

Una revisión de las figuras 26, 27 y 28, considerando como CMD objetivo 10 mg/L (de acuerdo a lo establecido recientemente para garantizar una penetración adecuada de tejidos y superar las tasas de erradicación para cepas más resistentes; ver 2.1.2. Eficacia) y un nuevo cálculo del porcentaje de neonatos que estarían bien dosificados teniendo en cuenta las nuevas recomendaciones para la CMD (ver Tabla 18) indican que en el caso de los neonatos con mayor peso independientemente de si reciben o no indometacina de manera concomitante y de su aclaramiento de creatinina la mayor parte de ellos estarían bien cubiertos a las 12 horas con 15 mg/kg. Se recomienda precaución en neonatos con valores de aclaramiento de creatinina mayores, ya que la mitad de ellos podrían tener valores de concentraciones inferiores a la CMD propuesta a las 12 horas.

En el caso opuesto, es decir pacientes con menor peso, en todos los casos (tratamiento o no con indometacina, y grado de función renal) la mayor parte de ellos estarían por encima de 10 mg/L a las 12 horas de la primera administración.

En los neonatos de peso medio, la situación no es tan clara. Aquellos con función renal

menor estarían bien dosificados independientemente de si toman o no indometacina. Sin embargo, cuando la función renal es normal, la mayor parte de los neonatos que no reciben indometacina estarían infradosificados, cosa que no ocurriría si estuvieran recibiendo indometacina. En el caso de función renal elevada, independientemente de la toma de indometacina de manera concomitante, la mayor parte de los neonatos tendrían concentraciones a las 12 horas inferiores a 10 mg/L con la dosis propuesta actualmente.

Tabla 46. Porcentaje de pacientes con CMD superiores a 10 mg/L a las 12 horas tras la administración de una dosis de vancomicina de 15 mg/kg.

PESO (kg)	SIN INDOMETACINA			CON INDOMETACINA		
	CRCL=10,86	CRCL=21,00	CRCL=32,70	CRCL=10,86	CRCL=21,00	CRCL=32,70
0,85 kg (P10 de observaciones)	26,9	1,1	0	74,1	15,4	2,0
1,81 kg (P50 de observaciones)	91,7	34,6	8,6	99,4	80,4	43,3
3,37 kg (P90 de observaciones)	99,4	87,2	55,8	99,9	98,6	91,3

Abreviaturas: CRCL, aclaramiento de creatinina (mL/min/1,73m²); P, percentil.

2.7. Propuesta de pautas de dosificación inicial para asegurar cobertura terapéutica en la mayor parte de los pacientes

El modo más sencillo en la práctica clínica para asegurar una terapia adecuada en las primeras 24 horas de tratamiento con vancomicina, es modificar el intervalo de dosificación. Por ello se calculó el porcentaje de pacientes con concentraciones superiores a la CMD actual (10 mg/L) a las 6 y 8 horas tras la administración de la primera dosis de vancomicina en todas las situaciones simuladas en el apartado anterior (ver 2.5). Como se observa en la Tabla 46 para neonatos con peso elevado sólo habría que acortar el intervalo de dosificación a 8 horas para asegurar que al menos un 80% de los neonatos tuvieran una correcta cobertura terapéutica en el caso de que su aclaramiento de creatinina fuera elevado y no recibieran de manera concomitante indometacina.

En el caso de neonatos de peso igual a la media de la muestra de análisis (1,85 kg) la pauta propuesta es la siguiente:

- Si no tuvieran tratamiento con indometacina, habría que acortar el intervalo de dosificación a 6 horas si el aclaramiento de creatinina es medio o alto, asumiendo que si es alto un porcentaje elevado de neonatos seguirían sin estar cubiertos tras esta primera dosis, pero el porcentaje se incrementaría razonablemente tras la segunda dosis.
- En el caso de que tuvieran tratamiento concomitante con indometacina habría que acortar el intervalo de dosis a 8 horas solo si el aclaramiento de creatinina fuera elevado (peso igual o mayor al P90=32,70).

En el caso de neonatos demasiado pequeños el esquema se podría complicar, ya que parece que con las dosis administradas únicamente los niños con aclaramiento de

creatinina bajo estarían cubiertos si se acortara el intervalo de dosificación a 6 horas, en el caso de no tener tratamiento concomitante con indometacina y a 8 horas en el caso de tener tratamiento concomitante con indometacina. Por las características de los neonatos es poco probable que encontráramos valores de aclaramiento de creatinina similares a los de la media de la población estudiada y menos aún a los del percentil 90, por lo que no se propone pauta de tratamiento para estos neonatos.

Tabla 47. Porcentaje de neonatos con concentraciones plasmáticas de vancomicina inferiores a 10 mg/L, en función de la edad y el peso en presencia o ausencia de tratamiento concomitante con indometacina tras la administración de la primera dosis.

Peso (kg)	TPA (h)	SIN INDOMETACINA			CON INDOMETACINA		
		CRCL bajo (10,86)	CRCL medio (21,00)	CRCL alto (32,70)	CRCL bajo (10,86)	CRCL medio (21,00)	CRCL alto (32,70)
0,85 kg (P10)	12h	26,9	1,1	0	74,1	15,4	2
	8h	66,5	11,4	1	93,1	53,8	16,1
	6h	85,7	31,7	7,7	97,7	78,7	41,2
1,81 kg (P50)	12h	91,7	34,6	8,6	99,4	80,4	43,3
	8h	98,8	73,3	35,6	99,8	96,6	80,9
3,37 kg (P90)	6h	99,8	91,7	65,6	99,9	99,5	94,3
	12h	99,4	87,2	55,3	99,9	98,6	91,3
	8h	99,9	98	88,5	99,9	99,6	99,3
	6h	99,9	99,5	97	99,9	99,6	99,9

Abreviaturas: CRCL, aclaramiento de creatinina (mL/min/1,73m²); P, percentil; TPA, tiempo post administración

Por tanto a la vista de los resultados de las simulaciones, y siempre considerando que el modelo desarrollado es adecuado, se plantean dos esquemas de tratamiento para pacientes no tratados con indometacina (Tabla 48) y pacientes en tratamiento concomitante con indometacina (Tabla 49).

Tabla 48. Intervalo de dosificación entre la primera y la segunda dosis en función del modelo desarrollado (sin tratamiento concomitante con indometacina).

DOSIS (15 mg/kg)	INTERVALO (horas)		
	CRCL bajo (<15 mL/min/1,73m ²)	CRCL medio (15-25 mL/min/1,73m ²)	CRCL alto (≥25 mL/min/1,73m ²)
<1 kg	6 h	6 h	6 h
1 – 2 kg	12 h	6 h	6 h
≥2 kg	12 h	12 h	8 h

Tabla 49. Intervalo de dosificación entre la primera y la segunda dosis en función del modelo desarrollado (en tratamiento concomitante con indometacina).

DOSIS (15 mg/kg)	INTERVALO (horas)		
	CRCL bajo ($<15 \text{ mL/min/1,73m}^2$)	CRCL medio ($15\text{-}25 \text{ mL/min/1,73m}^2$)	CRCL alto ($\geq 25 \text{ mL/min/1,73m}^2$)
<1 kg	8 h	6 h	6 h
1 – 2 kg	12 h	12 h	8 h
≥ 2 kg	12 h	12 h	12 h

VI. DISCUSIÓN

La sepsis nosocomial de aparición tardía ocurre en hasta el 50% de los recién nacidos de menos de 1000 g al nacer; el microorganismo aislado más frecuentemente es el estafilococo coagulasa negativo (CoNS), particularmente el *S. epidermidis*. La sepsis tardía afecta por lo general a recién nacidos de muy bajo peso, hospitalizados durante periodos prolongados de tiempo y que requieren diferentes técnicas invasivas, tanto para su monitorización como para su tratamiento. Es una causa importante de morbimortalidad neonatal, incluyendo discapacidad en el desarrollo neurológico, que requiere tratamiento antibiótico urgente ya sea empírico o documentado. Aunque se lleve utilizando desde hace por lo menos cinco décadas, la vancomicina sigue siendo el antibiótico de elección para el tratamiento de sepsis tardía por estafilococo en neonatos. Entre las razones que justifican su uso y/o han revitalizado el interés por este antibiótico, destacan (i) el bajo índice de resistencias, (ii) la evidencia recopilada que no solo respalda su eficacia si no que ha permitido conocer mejor su comportamiento PK/PD y los efectos indeseados que le han sido clásicamente atribuidos, (iii) la falta de alternativas terapéuticas costo-efectivas, y (iv) finalmente las recomendaciones recientemente publicadas con respecto al intervalo terapéutico.

En 2006, un equipo de trabajo conjunto integrado por la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, la *Hospital Infection Society* y la *Infection Control Nurses Association* publicó una guía de evidencia clínica para el tratamiento de infecciones por SARM destacando que concentraciones de vancomicina >10 mg/L están asociadas a un rápido descenso del recuento de glóbulos blancos periféricos, y que no se ha descrito toxicidad asociada a concentraciones mínimas <20 mg/L.²¹⁴ Desde entonces han sido varios los organismos que han recomendado nuevas pautas para asegurar concentraciones mínimas de vancomicina entre 10-15 mg/L.²¹⁵⁻²¹⁷ A la vista de estas nuevas recomendaciones y a falta de estudios específicos realizados en la población neonatal, nos planteamos llevar a cabo un estudio retrospectivo con el objetivo de valorar si las pautas preconizadas en nuestro hospital eran adecuadas. Además, en un intento por generalizar los resultados obtenidos del estudio, y dada la oportunidad de colaborar con un hospital Portugués, se

incorporaron en el estudio datos provenientes de dos centros diferentes, que empleaban pautas de dosificación diferentes, y que dependían de características fisiopatológicas y demográficas diferentes.

En base al número de extracciones por individuo y al número de individuos del presente estudio (un mínimo de 4 concentraciones plasmáticas por paciente obtenidas a tiempos post-infusión coincidiendo con los de las analíticas de rutina) la aproximación poblacional es el método idóneo para analizar su farmacocinética de la vancomicina. Dicha estrategia tiene como una de sus características fundamentales la de asumir una distribución normal con media cero para las medidas de variabilidad interindividual y residual (intraindividual). Este supuesto debe ser cuidadosamente explorado y validado en el modelo farmacocinético seleccionado.²¹⁸ En el presente estudio, la distribución de los valores individuales de ηV y ηCl mostraron una distribución cercana a la normal y centrada alrededor del valor 0. Lo mismo ocurrió con los valores de ϵ .

El modelo estructural que mejor describió las concentraciones plasmáticas de vancomicina en neonatos fue un modelo monocompartimental.^{15,162} La mayor parte de los modelos poblacionales desarrollados hasta el momento han asumido que vancomicina confiere al organismo características de monocompartimental,^{20,68,89,164,165,219-222} si bien Seay y cols²²³ concluyeron que en realidad el modelo que caracteriza la farmacocinética de vancomicina es bicompartimental. Las diferencias en la elección de modelos mono o bicompartimentales son debidas a los tiempos en los que se obtienen las concentraciones plasmáticas. En los modelos monocompartimentales hay que tener en cuenta que se asume que todas las concentraciones plasmáticas usadas en el cálculo de los parámetros farmacocinéticos reflejan la fase postdistribución ya que en todos los casos la primera muestra de concentración sanguínea se obtiene 1 hora tras la finalización de la infusión del fármaco.^{5,89} El no contemplar esta limitación del modelo monocompartimental podría conducir a cálculos erróneos de la constante de eliminación, volumen de distribución y del aclaramiento total del organismo. Debe destacarse, sin embargo, que Seay y cols²²³ no hallaron diferencias en la capacidad predictiva entre un modelo monocompartimental y uno bicompartimental. El valor de los parámetros típicos, CL y Vd, normalizado por peso obtenido con nuestro modelo para el individuo típico (CRCL medio, peso medio y sin tratamiento con indometacina) son comparables a los publicados previamente por otros autores que emplean modelos monocompartimentales para describir la farmacocinética de vancomicina.^{20,67,68,205}

Centrándonos en el volumen de distribución, es interesante destacar que en nuestro modelo el Vd depende del peso del paciente. El valor medio del parámetro típico Vd normalizado por peso (0,51 L/kg) estimado por el modelo final seleccionado es comparable a los publicados previamente por otros autores tanto para neonatos^{5,89} como para adultos.²²⁴ Aunque el Vss de vancomicina en neonato se ha correlacionado en la literatura tanto con la edad gestacional, como la postnatal o la postconcepcional,^{68,90,169} esta relación desaparece en todos los casos al normalizar el valor del Vss por el peso del paciente.

En relación al aclaramiento de vancomicina, considerando que la vancomicina se elimina

mayoritariamente por filtración glomerular, recuperándose en neonatos el 44% (a las 8 horas) y en adultos el 80 al 90% (a las 24 horas de la administración de la dosis) de la dosis inalterada en orina,^{14,95} no sorprende que el CRCL deba ser considerado como la variable principal que explica la variabilidad interindividual del aclaramiento de vancomicina, como ocurre en nuestro estudio. Algunos autores han estimado el aclaramiento de vancomicina empleando los valores de creatinina plasmática como marcadores de la función renal.¹⁶⁵ Otros autores han incorporado, además de la creatinina plasmática, el peso como marcador de la función renal.¹⁶¹ Y, en algunos casos como Kimura y cols²¹⁹ o Anderson y cols²²⁰ ya incorporan no solo la creatinina plasmática, si no también el peso y la edad postconcepcional como predictores del aclaramiento de vancomicina. Aunque pueda parecer que hay grandes diferencias entre nuestros resultados y los mencionados, en realidad en nuestro modelo las variables incorporadas son muy similares a las empleadas tanto por Kimura y cols y como Anderson y cols.^{219,220} La diferencia radica en el hecho de que en lugar de emplear la edad postconcepcional, que podríamos entenderla como la suma de la edad gestacional y la edad postnatal, en nuestro modelo estaría incorporada como edad gestacional. Además en lugar del peso se emplea el valor de talla, pero como queda recogido en la Figura 15 la talla (ALT) de los neonatos está ampliamente correlacionada con el peso. Convendría destacar sin embargo, que existe controversia sobre la utilización en neonatos de la creatinina plasmática como reflejo de función renal, tras haberse demostrado la existencia de cantidades residuales de creatinina materna en recién-nacidos. No obstante, se ha descrito para neonatos prematuros que la creatinina plasmática constituye un buen predictor de la tasa de filtración glomerular desde el tercer día de vida.²²⁵ Nuestro estudio incluyó pacientes cuya edad postnatal varió entre 1,0 y 134,0 días, con un porcentaje total de pacientes incluidos con edad postnatal inferior a 3 días del 18%. Por ello, una vez desarrollado el modelo se reanalizaron los datos excluyendo a los niños que habían recibido vancomicina en los días 1 o 2 tras el nacimiento. Los estimados de los parámetros fueron exactamente los mismos que los obtenidos con el set de datos completos lo que indicaría la validez de nuestro modelo (datos no mostrados).

Un hallazgo importante en este estudio es el hecho de que el tratamiento de indometacina modifique el aclaramiento de vancomicina. La indometacina se ha usado tradicionalmente para cerrar farmacológicamente el conducto arterioso permeable (CAP) en neonatos prematuros.²²⁶ La función de este conducto en el feto es suplementar sangre oxigenada a través de la placenta, resultando en recirculación de la sangre arterial por los pulmones fetales; el cierre funcional del CAP ocurre rápidamente en neonatos nacidos a término. Comparativamente, más del 80% de los neonatos con un peso al nacer inferior a 1000 g presentarán un CAP que permanece abierto durante días o incluso semanas, contribuyendo al aumento de la morbilidad. Aunque clásicamente el tratamiento del CAP incluyera restricción de líquidos y la administración de un inhibidor de la prostaglandina sintetasa (indometacina o ibuprofeno) o cirugía, evidencia reciente apunta a que el ibuprofeno es igual de eficaz y puede constituir una alternativa a la indometacina endovenosa, por lo que la elección entre uno y el otro está sujeta a disponibilidad y preferencia.²²⁷⁻²²⁹ Es sabido que

los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la síntesis de prostaglandinas y pueden causar deterioro agudo de la función renal. A falta de más estudios para clarificar la relación entre el aclaramiento de vancomicina y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como el ibuprofeno,¹⁷⁶ si que se ha descrito, aunque de forma anecdótica, esta relación para indometacina. Asbury y cols⁸⁹ en un estudio en el que únicamente 4 pacientes estaban tratados con indometacina observaron un descenso en la función renal, y por tanto del aclaramiento de vancomicina comparado con 19 pacientes que no estaban siendo tratados con indometacina. Silva y cols⁶⁸ encontraron un aclaramiento inferior en 26 pacientes que recibieron indometacina y/o ventilación mecánica en un estudio que incluyó 44 pacientes, sin embargo no pudieron incorporar esta información en su modelo farmacocinético. Nuestro estudio es, por tanto, el primero que claramente cuantifica el efecto del tratamiento con indometacina en el aclaramiento de vancomicina y además lo hace de forma independiente al tratamiento con ventilación mecánica, lo que apoya los resultados previos encontrados por Ginovart y cols.⁶⁷ A pesar de la transcendencia de este hallazgo, los criterios para tratamiento del *ductus arteriosus* persistente han cambiado recientemente, por lo que algunos centros de referencia en neonatología (Hospital de Sant Pau entre ellos) optan por tratar solamente los neonatos prematuros que requieren respiración artificial o presentan compromiso hemodinámico importante ya que, en la gran mayoría de casos, el cierre del ducto arterioso ocurre espontáneamente sin necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico. De todas formas, son varias las referencias en la literatura que indican que la indometacina endovenosa se sigue utilizando en otros países por lo que consideramos oportuno proponer también una pauta de administración para niños en tratamiento concomitante con indometacina (Tabla 49), para los cuales se ha observado un compromiso significativo de la funcionalidad renal por lo que estarían recomendados intervalos de dosificación más largos para vancomicina.²²⁷⁻²³⁰

La inclusión de factores fisiopatológicos y demográficos en el modelo permitió describir una parte importante de la variabilidad asociada tanto al Vd como al CL. En el modelo básico la variabilidad estimada fue de un 47% para Vd y un 70% para CL. El peso actual describió un 20% de la variabilidad asociada al volumen de distribución de manera que queda por describir un 38% de variabilidad interindividual en este parámetro. Este porcentaje, aunque en su margen superior, está dentro del intervalo de variabilidades resultantes de otros análisis poblacionales de vancomicina en neonatos y lactantes, entre 16 y 47%.^{95,161,164,165,219-223} En el caso del aclaramiento, las covariables incorporadas en el modelo explican un 44% de su variabilidad interindividual, quedando por describir el 39%. Los modelos poblacionales desarrollados hasta la fecha describen valores de variabilidad interindividual asociada al aclaramiento de 20,5 a 40,6%.^{95,161,164,165,219-223} En nuestro modelo todavía queda una proporción importante de variabilidad interindividual sin describir. Este hecho hace recomendable la monitorización de los niveles de vancomicina una vez iniciado el tratamiento y reajustar la dosis en caso necesario para garantizar la consecución de los niveles plasmáticos diana deseados.

No haber considerado otras variables clínicas que afectan la filtración glomerular puede

influenciar la farmacocinética de vancomicina, especialmente aquellas que afectan particularmente al neonato prematuro como la hipotensión, asfixia, tipo de nutrición enteral, y administración concomitante de otros fármacos, en particular inótropos como la dopamina, pueden ser parte de la razón de la variabilidad inexplicada en nuestro modelo. En lo que respecta la nutrición enteral, Grimsley y cols describieron aclaramientos 21% más altos en niños alimentados por sonda naso u orogástrica; sin embargo, la inclusión de este factor en el modelo tuvo apenas un pequeño impacto sobre el ajuste global de los datos.¹⁶⁵ Con respecto a la dopamina, los resultados previos son contradictorios. Si bien Seay y cols²²³ encontraron que el aclaramiento era menor en lactantes en tratamiento con dopamina, otros autores^{165,220} no han podido demostrar ningún efecto atribuible al uso concomitante de inótropos y vancomicina. Aunque la dopamina se administra primariamente para incrementar el flujo sanguíneo renal, Seay y cols²²³ han reportado una reducción del 36% del aclaramiento de creatinina a consecuencia del tratamiento concomitante con dopamina. Como la dopamina aumenta el aclaramiento de inulina, sería de esperar una relación positiva con el aclaramiento de vancomicina, y no al revés, en el caso de que esta fuera resultado de una interacción directa. Los mismos autores reconocen que la dopamina puede haber servido como un parámetro subrogado de severidad de la enfermedad u otra covariable, ya que la dopamina se puede usar para distintas indicaciones y que exhibe diferentes efectos hemodinámicos a diferentes dosis. Su inclusión en el estudio como variable categórica no sería muy informativa tal y como indican los propios autores. Por ello sería recomendable hacer nuevos estudios en los que se recogiera información acerca de otras variables como la hipotensión, asfixia, tipo de nutrición enteral, y administración concomitante de otros fármacos. Clásicamente el manejo hemodinámico del recién nacido se basaba principalmente en la monitorización y tratamiento de la tensión arterial; hoy en día, el manejo del paciente neonatal es menos invasivo y cada vez más individualizado.²³¹ Así, más que basarse única y exclusivamente en las cifras de tensión arterial, estas son obviamente tenidas en cuenta pero valorando además otros indicadores de baja perfusión tisular como pueden ser la diuresis, la taquicardia, el relleno capilar, pulso cardíaco y la perfusión periférica. Es decir, actualmente un prematuro con cifras de tensión arterial por debajo de las consideradas normales para su edad gestacional, pero que presenta buena perfusión periférica, función cardíaca normal y buena diuresis, muy probablemente no recibiría tratamiento vasoactivo. De este modo, la indicación para tratamiento con fármacos vasoactivos en el contexto de sepsis se hace tras valoración caso por caso del compromiso hemodinámico, valorado no solamente a través de las cifras de tensión arterial sino de otros indicadores de baja perfusión tisular, y parámetros clínicos de infección, entre otros.

La validación externa mostró que el modelo seleccionado tiene una alta capacidad predictiva tanto a nivel poblacional como individual de las concentraciones de vancomicina. La ligera tendencia a infrapredicir concentraciones superiores a 47 mg/L no representaría un problema, dado que no son concentraciones diana, debido a que se ha postulado que pueden ser potencialmente tóxicas.⁹⁵

La eficacia de vancomicina frente a estafilococos se correlaciona inversamente con la concentración mínima inhibitoria. El AUC24/CMI ha demostrado predecir resultados clínicos y bacteriológicos tiempo-dependientes en pacientes con infecciones respiratorias causadas por SARM.²³² Se ha recomendado una relación AUC24/CMI ≥ 400 horas para garantizar la eficacia terapéutica de vancomicina.²¹⁷ Si tradicionalmente se preconizaba que las concentraciones mínimas terapéuticas deberían estar por encima de 4-5 mg/L, actualmente se recomiendan niveles mínimos de entre 10 y 15 mg/L.²³³ A raíz de estas nuevas recomendaciones, se han planteado nuevas pautas de tratamiento antibiótico para optimizar la dosificación de vancomicina en adultos,^{12,215} aunque hasta la fecha se hayan llevado a cabo solamente un par de estudios en neonatos y lactantes con administración continua de vancomicina (de los cuales, el más reciente si que contempla concentraciones dentro del margen terapéutico de 15 a 25 mg/L).^{222,234} El nuestro parece ser el primer estudio en el que se plantea un algoritmo para la dosificación intermitente de vancomicina basado en el recién recomendado margen de concentraciones terapéuticas para neonatos y lactantes. Los datos recogidos para desarrollar el presente modelo se obtuvieron de pautas dirigidas a conseguir una concentración plasmática mínima de alrededor de 4 mg/L. Las simulaciones realizadas en diferentes grupos de neonatos y lactantes donde varía el peso de los mismos a la hora de recibir medicación, el grado de insuficiencia renal y la coadministración de indometacina o no, ha mostrado que la mayor parte de los niños presentaban concentraciones dentro del intervalo terapéutico convencional con las pautas convencionales pero que no lo estarían dentro del nuevo margen terapéutico tras administrar una dosis de 15 mg/kg cada 24 horas. Por este motivo, y atendiendo a la inmunosupresión relativa de los neonatos y a la importancia de alcanzar niveles terapéuticos en las primeras 24 horas de tratamiento, son necesarias nuevas pautas de tratamiento para garantizar que una proporción importante de los neonatos que reciben tratamiento con vancomicina cumplan los nuevos criterios que recomiendan niveles mínimos de vancomicina entre 10 y 15 mg/L.²³³ Las simulaciones realizadas en el presente estudio nos han permitido generar un nuevo algoritmo de dosificación para cumplir estos criterios, incluyendo las primeras 24 horas desde el comienzo del tratamiento. Ahora bien, a diferencia de los nuevos regímenes de dosificación desarrollados para adultos^{12,215} y en neonatos,²³⁴ en nuestro caso se huido del concepto de dosis de carga convencional. Nuestro régimen de dosificación mantiene las dosis de 15 mg/kg de vancomicina (infusiones intermitentes) y modifica los primeros intervalos de dosificación para simplificar las pautas y por tanto con menos posibilidad de error (prescripción y administración) y más aplicabilidad en la práctica clínica. Por otra parte, dosis muy superiores a 15 mg/kg producirían concentraciones al final de la infusión demasiado elevadas, no recomendables desde el punto de vista de la seguridad del fármaco. Las pautas resultantes plantean acortar intervalos de dosificación para garantizar que las concentraciones de vancomicina se encuentren en niveles por encima de 10 mg/L tras la primera dosis de vancomicina. A la hora de diseñar las nuevas pautas de dosificación de vancomicina, hemos tenido el cuidado de usar tras la primera dosis intervalos de dosificación habituales (6, 8 y 12 horas), para facilitar no solamente la

labor de los equipos de enfermería, sino principalmente prevenir lo más posible errores de administración derivados del cálculo de los horarios de administración.

La optimización inicial de la terapéutica antimicrobiana consiste en administrar el tratamiento cuanto antes, en la dosis y vía de administración correctas. Esto es particularmente importante en el caso de la vancomicina por tener un efecto bactericida y una semivida de eliminación plasmática relativamente larga. Por ello con las pautas de administración propuestas (administración de 15 mg/kg con intervalos de dosificación que oscilan entre las 6-12 h según las características de los pacientes) buscamos alcanzar niveles plasmáticos de vancomicina dentro del nuevo rango terapéutico establecido para concentraciones superiores a las concentraciones dianas deseables durante todo el intervalo de dosificación en las primeras 24 horas. Posteriormente, la pauta debería ser ajustada en función de las concentraciones plasmáticas obtenidas en las muestras de sangre que habitualmente se obtienen para análisis de datos clínicos de rutina tras la segunda dosis.

Nuestro objetivo es garantizar que los neonatos y lactantes estén cubiertos desde que se inicia el tratamiento. Este es un cambio importante frente a las estrategias de dosificación diseñadas hasta ahora (garantizar concentraciones terapéuticas en estadio de equilibrio) puesto que la vancomicina se sigue utilizando casi exclusivamente para el tratamiento de la infección nosocomial, donde el CoNS es el agente etiológico más importante. Una de las manifestaciones clínicas de este tipo de infecciones es la apnea, principalmente en neonatos prematuros, y el objetivo primordial del tratamiento antibiótico es prevenir la respiración asistida y por lo tanto la intubación del paciente. Otro factor importante a tener en cuenta en el neonato con menos de 34 semanas de EG es el compromiso de su sistema inmunitario.²³⁵ Así, a mayor prematuridad hay más inmadurez inmunológica puesto que para neonatos con menos de 34 semanas de edad gestacional: 1) la transferencia placentaria de IgG al feto es mayoritaria a partir de las 32 semanas de gestación; 2) la IgA secretora está muy disminuida tanto en los pulmones como en el sistema gastrointestinal; 3) la reserva medular de leucocitos es baja, y entre estos cabe destacar el rápido agotamiento de neutrófilos maduros medulares tras exposición a una infección; y 4) la inmunidad mediada ya sea por linfocitos T *helper* como por linfocitos natural *killer* está alterada además que la memoria inmunológica es deficiente. Asociada a este compromiso del sistema inmune, existe también una mayor vulnerabilidad de las barreras naturales, por lo que el riesgo de desarrollar sepsis se encuentra aumentado en este grupo poblacional. Por todo ello, consideramos fundamental un cambio de estrategia en la dosificación de vancomicina dirigido a garantizar la mejor cobertura antibiótica posible desde la primera dosis, principalmente en neonatos prematuros cuyo compromiso inmunológico supone mayor morbimortalidad.

En las pautas recomendadas en el presente trabajo solo se ha tenido en cuenta las concentraciones diana deseables y no las C_{max} . Los niveles máximos predichos por encima de >40 mg/L podrían suponer un incremento en la toxicidad de vancomicina sin aportar una mayor efectividad.⁹⁵ Un modo sencillo de evitar este problema sería recomendando

incrementar el tiempo de infusión como ya han propuesto algunos autores y pasar de 1 hora de infusión a 2 horas de infusión.^{14,15,129}

Las nuevas pautas de administración propuestas incluyen una reducción importante de los intervalos de dosificación durante las primeras 24 horas. Estos intervalos en función de las características de los neonatos pueden llegar a tener que acortarse a 6, 8 o 12 horas en muchos de ellos. Por ello, consideramos que sería conveniente realizar un estudio prospectivo con la finalidad de comprobar que nuestras previsiones son correctas y que realmente se consigue la mejor cobertura terapéutica esperada de acuerdo al intervalo de concentraciones diana deseables (10-15 mg/L), desde la primera administración de vancomicina. Recomendaríamos prestar atención también a las concentraciones observadas al final de la infusión y los posibles efectos indeseados relacionados con estas, e intentar estudiar si existe una relación clara entre las mismas y efectos indeseados.

VII. CONCLUSIONES

1.- En el presente estudio se ha desarrollado y validado un modelo farmacocinético poblacional para describir las características farmacocinéticas de vancomicina en neonatos y lactantes a partir de datos recogidos en rutina clínica. El modelo estructural que mejor describió las concentraciones plasmáticas de vancomicina fue el monocompartmental.

2.- El peso del neonato en el momento de administrar vancomicina describe un 20% de la variabilidad asociada a su volumen de distribución, mientras que el aclaramiento de creatinina y el tratamiento concomitante con indometacina son dos factores que explican un 44% de la variabilidad interindividual asociada al aclaramiento de vancomicina. En el presente modelo queda todavía por explicar un 38% y un 39% de la variabilidad asociada a la distribución y eliminación de vancomicina, respectivamente.

3.- El modelo exhibe buena capacidad de predicción en un grupo de datos diferente al empleado durante el desarrollo del modelo, lo que muestra su robustez y aplicabilidad para la monitorización terapéutica de vancomicina en la práctica clínica diaria.

4.- El modelo ha mostrado, mediante una técnica de simulación, que la pauta de dosificación empleada en la práctica clínica habitual en el momento en que se recogieron los datos en el Hospital de Sant Pau (15 mg/kg cada 24 h) era apropiada para asegurar, tras la primera dosis, concentraciones superiores a 4 mg/L durante todo el intervalo de dosificación. Sin embargo, esta pauta no alcanzaría las concentraciones diana actuales superiores a 10 mg/L.

5.- Para asegurar concentraciones plasmáticas de vancomicina superiores a 10 mg/L en la mayor parte de la población de neonatos y lactantes tratados con este antibiótico se hace necesario modificar el intervalo de dosificación entre la primera y segunda dosis. Se propone una reducción a 6 h si el peso es inferior a 1 kg independientemente del aclaramiento de creatinina, entre 6-12 h para pesos de entre 1-2 kg y entre 8-12 h si

el peso es superior a 2 kg, en función en estos dos últimos casos del aclaramiento de creatinina.

En el caso de que la vancomicina se coadministrara con indometacina estos intervalos de dosificación deberían prolongarse, y oscilarían entre 6-8 h para pesos inferiores a 1 kg, entre 8-12 h para pesos entre 1-2 kg (en ambos casos el intervalo dependerá del aclaramiento de creatinina) y de 12 h para pesos superiores a 2 kg independientemente del valor del aclaramiento de creatinina.

6.- La variabilidad farmacocinética interindividual no descrita en el modelo poblacional presentado junto con los cambios clínicos que pueden presentar los neonatos en los que está indicada la vancomicina hacen necesaria la monitorización farmacocinética mediante control de los niveles plasmáticos de vancomicina tras la segunda o tercera dosis, pudiendo coincidir con las analíticas que se programan en la rutina clínica. El estudio farmacocinético individual permitirá establecer en cada caso la mejor pauta de mantenimiento.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S3-9.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002;110:285-291.
3. Hall SL. Coagulase-negative staphylococcal infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:57-67.
4. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years's experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:242-6.
5. McDougal A, Ling EW, Levine M. Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. *Ther Drug Monit* 1995;17:319-26.
6. Källman J, Kihlström E, Sjöberg L, Schollin J. Increase of staphylococci in neonatal septicaemia: a fourteen-year study. *Acta Paediatr* 1997;86:533-8.
7. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. *Pediatrics* 1995;95:225-30.
8. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care unit. *N Engl J Med* 1990;323:301-8.
9. Freeman J, Platt R, Epstein MF, Smith NE, Sidebottom DG, Goldmann DA. Birth weight and length of stay as determinants of nosocomial bacteremia in neonatal intensive care unit populations: potential for confounding. *Am J Epidemiol* 1990;132:1130-40.
10. Freeman J, Epstein MF, Smith NE, Platt R, Sidebottom DG, Goldmann DA. Extra hospital stay and antibiotic usage with nosocomial coagulase-negative staphylococcal bacteremia in two neonatal intensive care unit populations. *Am J Dis Child* 1990;144:324-9.
11. Thompson AH, Staats CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and

- evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1050-1057.
12. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-44.
 13. Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(9):3315-20.
 14. Rodvold KA, Everett JA, Pryka RD, Kraus DM. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinetics* 1997;33:32-55.
 15. Moise-Broder PA. Vancomycin. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE (eds). *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 4th Edition. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006: 328-40.
 16. Paap CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:280-318.
 17. Sakoulas G, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:S40-50.
 18. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 2007;45:S191-5.
 19. Helgason KO, Thomson AH, Ferguson C. A review of vancomycin therapeutic drug monitoring recommendations in Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1398-9.
 20. De Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, Anker JN. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:360-67.
 21. Kravs DM, Pharm JT. Neonatal therapy. En: Koda-Kimble MA, Young LV, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK, Corelli RL eds. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 8th ed. Philadelphia, New York Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; 94:1-53.
 22. Infant mortality statistics show variation by race, ethnicity, and state. *National Vital Statistics Report*, Vol 48. Washington, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, National Center for Health Statistics. 2000:15-16.
 23. Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates: a quiet frontier. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:1-9.
 24. Temeck J. Pediatric Product Development in the U.S. FDA Seminar, Copenhagen, November 2010. Disponible en: www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/UCM262309.pdf.
 25. Nahata MC, Taketomo C. Pediatrics. En: Dipiro, JT, Talbert RL, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2008:47-56.
 26. Gill D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the ethics working group of the Confederation

- of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2004;163:53-7.
27. Choonara I, Dune J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child* 1998;78:402-403.
 28. Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in paediatric patients. Clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:10-29.
 29. Committee for Proprietary medicinal Products/CPMP. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children (CPMP/EWP/462/95). London, 1997.
 30. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82.
 31. Walson PD. Paediatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's Drug Treatment*. 4th ed. Auckland, New Zealand: Adis International 1997:127-171.
 32. ICH E 11 Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. En: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). London, 2000.
 33. Honorato J, Tristan C, Faura C. Farmacocinética en pediatría. *Acta Pediatr Esp* 1988;46:603-12.
 34. Fletcher MA. Physical assessment and classification. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 301-320.
 35. Radde IC. Mechanism of drug absorption and their development. En: Raddle IC, Macleod SM, eds. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. St. Louis: Mosby Year Book; 1993:16-42.
 36. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003 29;55(5):667-86.
 37. Composition of the body. Geigy Scientific Tables, 8th Edition, Volume 1. CIBA-GEIGY Limited Basle, Switzerland 1981.
 38. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1983;305:7-11.
 39. Haughey DB, Hilligoss DM, Grassi A, Schentag JJ. Two-compartment gentamicin pharmacokinetics in premature neonates: A comparison to adults with decreased glomerular filtration rates. *J Pediatr* 1980;96:325-30.
 40. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MC, Glazer JP. Effect of gestational age and birth weight on tobramycin kinetics in newborn infants. *J Antimicrob Chemother* 1984;14:59-65.
 41. Raj JV, Franco G. Acid-base, fluid and electrolyte management. En: Schaffer and Avery Diseases of the Newborn. 6th Ed. Philadelphia. WBSaunders Co.1991;260-275.
 42. Murray DJ, Forbes R. Neonatal physiology and pharmacology. *Hosp Formul* 1989;24:140-52.
 43. Morselli PL. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(Suppl.1):13-28.
 44. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate.

- A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1988;14:189-216.
45. Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1976;1(2):81-98.
 46. Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH. Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. *N Engl J Med* 1976;295:413-6.
 47. Rane A, Lunde PK, Jalling B, Yaffe SJ, Sjöqvist F. Plasma protein binding of diphenylhydantoin in normal and hyperbilirubinemic infants. *J Pediatr* 1971;78:877-82.
 48. Rane A. Basic principles of drug disposition and action in infants and children. En: Yaffe JF, ed. *Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice*. New York, Grune & Stratton, 1980:7-28.
 49. Yang HY, Lee QP, Rettie AE, Juchau MR. Functional cytochrome P4503A isoforms in human embryonic tissues: expression during organogenesis. *Mol Pharmacol* 1994;46:922-8.
 50. Ratanasavanh D, Beaune P, Morel F, Flinois JP, Guengerich FP, Guillouzo A. Intralobular distribution and quantitation of cytochrome P-450 enzymes in human liver as a function of age. *Hepatology* 1991;13:1142-51.
 51. Radde IC, Kalow W. Drug biotransformation and its development. In: Radde IC, MacLeod SM, eds. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. St. Louis: Mosby Year Book 1993:57.
 52. Mangues MA, Ginovart G, Demestre X, Raspall F. Farmacocinética de la gentamicina y de la vancomicina en el recién nacido. En: Raspall F, Demestre X, Eds. *Tópicos en Neonatología*. Barcelona: AESO 1999;93-110.
 53. Haycock GB. Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. *Br J Urol* 1998;81 Suppl 2:33-8.
 54. Hayton WL. Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children. *AAPS PharmSci* 2000;2:E3.
 55. Glickstein JS, Friedman D. Developmental changes in renal blood flow velocity. *J Pediatr* 1997;130:336.
 56. van den Anker JN. Pharmacokinetics and renal function in preterm infants. *Acta Paediatr* 1996;85:1393-9.
 57. Stewart CF, Hampton EM. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin Pharm* 1987;6:548-64.
 58. Heilbron DC, Holliday MA, al-Dahwi A, Kogan BA. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:5-11.
 59. Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992;121:784-8.
 60. Jensen PD, Edgren BE, Brundage RC. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates using a non-linear, mixed-effects model. *Pharmacotherapy* 1992;12:178-82.

61. Rodvold KA, Gentry CA, Plank GS, Kraus DM, Nickel E, Gross JR. Prediction of gentamicin concentrations in neonates and infants using a Bayesian pharmacokinetic model. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:211-9.
62. Lanao JM, Calvo MV, Mesa JA, et al. Pharmacokinetic basis for the use of extended interval dosage regimens of gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:193-8.
63. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000;14:227-39.
64. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004;28:112-223.
65. Koren G, Zarfin Y, Perlman M, MacLeod SM. Effects of indomethacin on digoxin pharmacokinetics in preterm infants. *Pediatr Pharmacol* 1984;4:25-30.
66. Gal P, Gilman JT. Drug disposition in neonates with patent ductus arteriosus. *Ann Pharmacother* 1993;27:1383-8.
67. Ginovart Galiana G, Mangués Bafalluy MA, Demestre Guasch X, Farré Riba R, Lopes Santos AP, Altirriba Valls O. Comportamiento farmacocinético de la vancomicina en neonatos de edad postconcepcional ≤ 32 semanas. Propuesta de una pauta de dosificación. *An Esp Pediatr* 1996;45:167-71.
68. Silva R, Reis E, Bispo MA, et al. The kinetic profile of vancomycin in neonates. *J Pharm Pharmacol* 1998;50:1255-60.
69. Blowey DL, Ben-David S, Koren G. Interactions of drugs with the developing kidney. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1415-31.
70. Fukuda Y, Larsson S, Celsi G, Lechene C, Aperia A. Use of experimental models to study the development of renal function. *Biol Neonate* 1988;53:197-200.
71. Hook JB, Bailie MD. Perinatal renal pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979;19:491-509.
72. Rane A, Wilson JT. Clinical pharmacokinetics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1976;1:2-24.
73. Hook JB, Hewitt WR. Development of mechanisms for drug excretion. *Am J Med* 1977;62:497-506.
74. Maples HD, James LP, Stowe CD. Special pharmacokinetic considerations in children. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE (eds). *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 4th Edition. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:213-230.
75. Peterson RG, Simmons MA, Rumack BH, Levine RL, Brooks JG. Pharmacology of furosemide in the premature newborn infant. *J Pediatr* 1980 Jul;97:139-43.
76. Kelly MR, Cutler RE, Forrey AW, Kimpel BM. Pharmacokinetics of orally administered furosemide. *Clin Pharmacol Ther* 1974;15:178-86.
77. Morselli PL. [Mechanism of action of antiepileptic drugs]. *Rev Neurol (Paris)* 1987;143:406-12.
78. Valls A, Alvarez FJ, Gastiasoro E. Ventilación líquida en el periodo neonatal. En:

- Raspall F, Demestre X, Eds. Tópicos en Neonatología. AESO, Barcelona 1999;183-96.
79. Pursley DM, Richardson DK. Management of the sick newborn. En: Graef JW, ed. Manual of pediatric therapeutics, 5th edition, Boston: Little, Brown & Co., 1993:137-94.
80. Barron RL. Pathophysiology of septic shock and implications for therapy. Clin Pharm 1993;12:829-45.
81. Dauber IM, Krauss AN, Symchych PS, Auld PA. Renal failure following perinatal anoxia. J Pediatr 1976;88:851-5.
82. Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. Clin Pharmacokinet 1989;17(Suppl. 1):68-88.
83. Mehta S. Malnutrition and drugs: clinical implications. Dev Pharmacol Ther 1990;15:159-65.
84. Cardona D, Raspall F, Martínez J. Nutrición parenteral en el recién nacido de bajo peso (II). En: Raspall F, Demestre X, Eds. Tópicos en Neonatología. AESO, Barcelona 1999;183-96.
85. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al; Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr 2001;139:821-7.
86. Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. J Microbiol Immunol Infect 2004;37:301-6.
87. Jean-Baptiste N, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:679-86.
88. 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;18:28-34.
89. Asbury WH, Darsey EH, Rose WB, Murphy JE, Buffington DE, Capers CC. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. Ann Pharmacother 1993;27: 490-5.
90. Rodvold KA, Gentry CA, Plank GS, Kraus DM, Nickel E, Gross JR. Bayesian forecasting serum vancomycin concentrations in neonates and infants. Ther Drug Monit 1995;17: 239-46.
91. Patrick CC. Coagulase-negative staphylococci: pathogens with increasing clinical significance. J Pediatr 1990;116:497-507.
92. Price EH, Brain A, Dickson JA. An outbreak of infection with a gentamicin and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal unit. J Hosp Infect 1980;1:221-8.
93. Isaacs D. Rationing antibiotic use in neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F1-2.
94. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. Am J Infect

- Control 2006;34:S38-45; discussion S64-73.
95. de Hoog M, Mouton JW, van der Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:417-40.
 96. Smith TL, Jarvis WR. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Microbes Infect* 1999;1:795-805.
 97. Aranha Camargo LF. Treatment of severe infections caused by *Staphylococcus aureus*: a change in the vancomycin paradigm? *Shock* 2008;30(Suppl 1):67-9.
 98. Fekety R. Vancomycin, teicoplanin and the streptogramins: quinuristin and dalfopristin. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's: principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone, 2000:382-92.
 99. Rubin LG, Sánchez 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 neonatologists' practices. *Pediatrics* 2002;110:e42.
 100. Leader WG, Chandler MH, Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:327-42.
 101. Schaad UB, McCracken GH Jr, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr* 1980;96:119-26.
 102. Schaad UB, Nelson JD, McCracken GH Jr. Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children. *Rev Infect Dis* 1981;3:S282-8.
 103. Naqvi SH, Keenan WJ, Reichley RM, Fortune KP. Vancomycin pharmacokinetics in small, seriously ill infants. *Am J Dis Child* 1986;140:107-10.
 104. Lisby Such SM, Nahata MC. Dosage guidelines for the use of vancomycin based on its pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;35:637-42.
 105. 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;22:360-3.
 106. 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;46:163-7.
 107. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Arribas JL. Utilización de los antimicrobianos en los hospitales españoles (EPINE, 1990-1999). *Med Clin (Barc)* 2002;118:731-6.
 108. Möller JC, Nelskamp I, Jensen R, et al. Comparison of vancomycin and teicoplanin for prophylaxis of sepsis with coagulase negative staphylococci (CONS) in very low birth weight (VLBW) infants. *J Perinat Med* 1997;25:361-7.
 109. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:35S-43S.
 110. 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;158:422-6.

111. Moffett BS, Kim S, Edwards M. Vancomycin nephrotoxicity may be overstated. *J Pediatr* 2011;158(5):865-6; author reply 866.
112. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1998; 319:157-61.
113. Johnson SV, Hoey LL, Vance-Bryan K. Inappropriate vancomycin prescribing based on criteria from the Centers for Disease Control and Prevention. *Pharmacotherapy* 1995;15:579-85.
114. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidelines for prevention and control of Staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:626-8,635.
115. Wilhelm MP. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1165-70.
116. Odio C, Mohs E, Sklar FH, Nelson JD, McCracken GH Jr. Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures. *Am J Dis Child* 1984;138:17-9.
117. Marik PE, Ferris N. Delayed hypersensitivity reaction to vancomycin. *Pharmacotherapy* 1997;17:1341-4.
118. Rodvold KA, Erdman SM, Pryka RD. Vancomycin. En: Schumacher, GE, ed. *Therapeutic Drug Monitoring*. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1995:237-94.
119. Kupstaite R, Baranauskaite A, Pileckyte M, Sveikata A, Kadusevicius E, Muckiene G. Severe vancomycin-induced anaphylactic reaction. *Medicina (Kaunas)* 2010;46:30-3.
120. Black E, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin-induced neutropenia: is it dose- or duration-related? *Ann Pharmacother* 2011;45:629-38.
121. Leonard MB, Koren G, Stevenson DK, Prober CG. Vancomycin pharmacokinetics in very low birth weight neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:282-6.
122. Linder N, Edwards R, McClead R, Mortensen ME, Walson P, Koren G. Safety of vancomycin with or without gentamicin in neonates. *Neonatal Netw* 1993;12:27-30.
123. Brummett RE. Ototoxicity of vancomycin and analogues. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:821-8.
124. Garrelts JC, Smith DF, Jr, Ast D, LaRocca J, Peterie JD. Phlebitis associated with vancomycin therapy. *Clin Pharm* 1988;7:720-1.
125. Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med* 2011;124:402-7.
126. Levy M, Koren G, Dupuis L, Read S. Vancomycin-induced red man syndrome. *Pediatrics* 1990;86:572-80.
127. Sivagnaman S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care* 2003;7:119-20.
128. Bécares J, Pérez F, García B, De Juana P, Bermejo T, González MI. Síndrome de hombre rojo por vancomicina en el lactante: descripción de un caso. *Farm Hosp* 1996;20:138-40.
129. Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents*

- Chemother 1990;34:550-4.
130. Best CG, Ewart M, Summer E. Perioperative complications following the use of vancomycin in children: a report of two cases. *Br J Anaesth* 1989;62:576-7.
 131. Lacouture PG, Epstein MF, Mitchell AA. Vancomycin-associated shock and rash in newborn infants. *J Pediatr* 1987; 111:615-6.
 132. Jarrett RV, Marinkovich GA, Gayle EL, Bass JW. Individualized pharmacokinetic profiles to compute vancomycin dosage and dosing interval in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:156-7.
 133. Gous AG, Dance MD, Lipman J, Luyt DK, Mathivha R, Scribante J. Changes in vancomycin pharmacokinetics in critically ill infants. *Anaesth Intensive Care* 1995;23:678-82.
 134. Tissing WJ, Umans-Eckenhuisen MA, van den Anker JN. Vancomycin intoxication in a preterm neonate. *Eur J Pediatr* 1993;152:700.
 135. Dean RP, Wagner DJ, Tolpin MD. Vancomycin/aminoglycoside nephrotoxicity. *J Pediatr* 1985;106:861-2.
 136. Sakata H, Maruyama S, Ishioka T, Shirai M, Taketazu M, Taketazu G. Change of renal function during vancomycin therapy in extremely low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:619-21.
 137. Nahata MC. Lack of nephrotoxicity in pediatric patients receiving concurrent vancomycin and aminoglycoside therapy. *Chemotherapy* 1987;33:302-4.
 138. 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:e48.
 139. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007;29:1107-15.
 140. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:9-14.
 141. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
 142. Brummett RE, Fox KE. Vancomycin- and erythromycin-induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:791-6.
 143. Duffull SB, Begg EJ. Vancomycin toxicity. What is the evidence for dose dependency? *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994;13:103-14.
 144. Lutz H, Lenarz T, Weidauer H, Federspil P, Hoth S. Ototoxicity of vancomycin: an experimental study in guinea pigs. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991;53:273-8.
 145. Brummett RE, Fox KE, Jacobs F, Kempton JB, Stokes Z, Richmond AB. Augmented

- gentamicin ototoxicity induced by vancomycin in guinea pigs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:61-4.
146. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Wellman WE. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis; preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1958;33:172-81.
147. Sorrell TC, Packham DR, Shanker S, Foldes M, Munro R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:344-50.
148. Cohen E, Dadashev A, Drucker M, Samra Z, Rubinstein E, Garty M. Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:155-60.
149. Burkhart KK, Metcalf S, Shurnas E, et al. Exchange transfusion and multidose activated charcoal following vancomycin overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:285-94.
150. Müller D, Hufnagel M, Suttorp M. Accidental overdose of vancomycin in preterm twins. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:744-5.
151. Miner LJ, Faix RG. Large vancomycin overdose in two premature infants with minimal toxicity. *Am J Perinatol* 2004;21:433-8.
152. Spears RL, Koch R. The use of vancomycin in pediatrics. *Antibiot Annu* 1959-1960;7:798-803.
153. Boussebart T, Cardona J, Berthier M, Chevrel J, Oriot D. Cardiac arrest associated with vancomycin in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:F123.
154. Brines J, Hernández R, Pris A, Fons J. Antimicrobianos en el Recién Nacido. En: Drobnic L, ed. *Tratamiento antimicrobiano*. Madrid: EMISA, 1997:83-105.
155. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:525-8.
156. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F220-224.
157. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health* 2011;16:672-9.
158. El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003;88:615-20.
159. Fernández Jiménez I, De Las Cuevas Terán I. Enterocolitis necrotizante neonatal. *Bol Pediatr* 2006;46(SUPL. 1):172-8.
160. Demestre X, Ginovart G, Sagrera X, Vila Clara, Raspall F. Enterocolitis necrosante. En: Raspall F, Demestre X, Eds. *Tópicos en Neonatología*. AESO, Barcelona 1999.
161. Capparelli EV, Lane JR, Romanowski G, et al. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol* 2001;41:927-34.
162. Gabriel MH, Kildoo CW, Gennrich JL, Modanlou HD, Collins SR. Prospective evaluation of a vancomycin dosage guideline for neonates. *Clin Pharmacol* 1991;10:129-32.

163. Perkins MW, Dasta JF, DeHaven B. Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. *DICP* 1989;23:316-23.
164. Lo YL, van Hasselt JG, Heng SC, Lim CT, Lee TC, Charles BG. Population pharmacokinetics of vancomycin in premature Malaysian neonates: identification of predictors for dosing determination. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2626-32.
165. Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F221-227.
166. James A, Koren G, Milliken J, Soldin S, Prober C. Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:52-4.
167. Goebel J, Ananth M, Lewy JE. Hemodiafiltration for vancomycin overdose in a neonate with end-stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999;13:423-5.
168. Lemaire M, Connolly B, Harvey E, Licht C. Treatment of paediatric vancomycin intoxication: a case report and review of the literature. *NDT Plus* 2010;3:260-4.
169. Kildoo CW, Lin LM, Gabriel MH, Folli HL, Modanlou HD. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationship to postconceptional age and serum creatinine. *Dev Pharmacol Ther* 1990;14:77-83.
170. van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM, et al. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with inulin clearance. *Pediatrics* 1995;96:1156-8.
171. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F179-84.
172. Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C, et al. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del conducto arteriosos persistente del prematuro. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:212-8.
173. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000;47:36-42.
174. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD003481.
175. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Rozé JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8.
176. Allegaert K, Rayyan M, Anderson BJ. Impact of ibuprofen administration on renal drug clearance in the first weeks of life. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28:519-22.
177. Murdaugh HV Jr, Sieker HO, Manfredi F. Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J Clin Invest* 1959;38:834-42.

178. Ginovart Galiana G, Andreu Duat MD, Farré Riba R, et al. Sepsis por estafilococo coagulasa negativo en el recién nacido. Aspectos clínicos y terapéuticos. *An Esp Pediatr* 1993;38:488-92.
179. Hoie EB, Swigart SA, Leuschen MP, et al. Vancomycin pharmacokinetics in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Pharm* 1990;9:711-5.
180. Amaker RD, DiPiro JT, Bhatia J. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1139-42.
181. Buck ML. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy* 1998;18:1082-6.
182. García Díaz B. Farmacocinética poblacional de la gentamicina en neonatos. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense, 2001.
183. Rodríguez J. Métodos de estimación de parámetros en farmacocinética clínica. *El Farmacéuticode Hospitales* 1992;33:14-6.
184. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética Clínica. Disponible en: <http://sefh.interguias.com/libros/>.
185. Mariño Hernández EL, Fernández Lastra C, Modamio Charles P. Desarrollo y tendencias recientes en farmacocinética clínica. *Farm Hosp* 1998;22:197-204.
186. Fernández de Gatta M. Monitorización de concentraciones séricas de fármacos. En: Domenech J, Martínez J, Pla JM, eds. *Biofarmacia y Farmacocinética: Farmacocinética*. Ed. Síntesis, Madrid, 1997;355-89.
187. Steimer JL, Vozech S, Racine-Poon A, Holford N, O'Neill R. Pharmacokinetics of drugs. (Handbook of experimental pharmacology). En: *The Population Approach: Rationale, Methods, and Applications in Clinical Pharmacology and Drug Development*, eds. Welling PG, Balant LP. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1994;404-51.
188. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977;5:445-79.
189. Roy A, Ette EI. A pragmatic approach to the design of population pharmacokinetic studies. *AAPS J* 2005;7:E408-20.
190. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 2004;38:1702-6.
191. Ette EI, Williams PJ. Population Pharmacokinetics II: Estimation Methods. *Ann Pharmacoth* 2004;38:1907-15.
192. Rodríguez Larrea J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia. I. Conceptos generales. *Cienc Pharm* 1996;6:96-106.
193. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981;9:503-12.
194. Rodríguez Larrea J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (II). Métodos paramétricos. *Cienc Pharm* 1996; 6:152-62.
195. Steimer JL. Population models and methods, with emphasis on pharmacokinetics.

- En: Rowland M, Aarons L, eds. New strategies in drug development and clinical evaluation: the population approach. Luxembourg: Commission of European Communities 1992;31-40.
196. Izquierdo Pullido I. Comparación de distintos métodos de estudio poblacional aplicados a la gentamicina. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona, 1993.
 197. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1983;11:303-19.
 198. Steimer JL, Mallet A, Golmard JL, Boisvieux JF. Alternative approaches to estimation of population pharmacokinetic parameters: comparison with the non-linear mixed-effect model. *Drug Metab Rev* 1984;15:265-92.
 199. Rodríguez J. Alternativas en el estudio farmacocinético y poblacional de medicamentos: modelo lidocaína. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense, 1990.
 200. Rodríguez Larrea J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (III). Métodos no paramétricos. *Cienc Pharm* 1996;6:201-20.
 201. Jelliffe RW, Bayard D, Schumitzky A, Milman M, Van Guilder M. Pharmacoinformatics: more precise drug therapy from 'multiple model' (MM) adaptive control regimens: evaluation with simulated vancomycin therapy. *Medinfo* 1995;8 Pt 2:1106-10.
 202. Mallet A. A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika* 1986;73:645-56.
 203. Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling: parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monit* 2000;22:354-65.
 204. Jolley ME, Stroupe Sd, Schwenzer KS, et al. Fluorescence Polarisation Immunoassay. III. An automated system for therapeutic drug determination. *Clin Chem* 1981;27:1575-9.
 205. Jolley ME. Fluorescence polarization immunoassay for the determination of therapeutic drug levels in human plasma. *J Anal Toxicol* 1981;5:236-40.
 206. Beal SL, Scheiner LB. NONMEM users guide. San Francisco: NONMEM Project Group, University of California, 1998.
 207. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models I: models for covariate effects. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1992;20:511-28.
 208. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Control* 1974;19:716-23.
 209. Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. *Pharm Res* 1998;15:1463-8.
 210. Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose: an Splus based population pharmacokinetic/

- pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 1999;58:51-64.
211. Sun H, Fadiran EO, Jones CD, et al. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:41-58.
212. Samara E, Granneman R. Role of population pharmacokinetics in drug development. A pharmaceutical industry perspective. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:294-312.
213. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981;9:503-12.
214. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE; Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:589-608.
215. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1050-7.
216. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, et al; MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:849-61.
217. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325-7.
218. Karlsson MO, Jonsson EN, Wiltse CG, Wade JR. Assumption testing in population pharmacokinetic models: illustrated with an analysis of moxonidine data from congestive heart failure patients. *J Pharmacokinet Biopharm* 1998;26:207-46.
219. 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;48:1159-67.
220. Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN, Cossey V, Holford NH. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:75-84.
221. Marqués-Miñana MR, Saadeddin A, Peris JE. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:713-20.
222. 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:F365-70.
223. Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE. Population

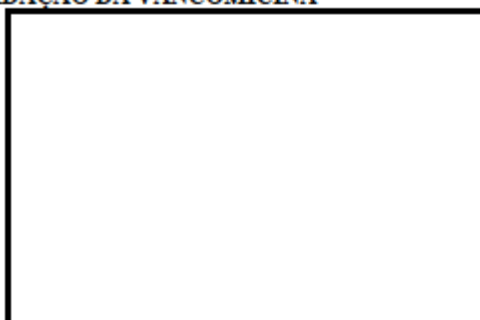
- pharmacokinetics of vancomycin in neonates. Clin Pharmacol Ther 1994 ;56:169-75.
224. Rybak M. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis 2006;42:S35-9.
225. van der Anker JN, de Groot R, Broerse HM, Sauer PJ, van der Heidjen BJ. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with insulin clearance. Pediatrics 1995;96:1156-8.
226. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD003745.
227. Yang EM, Song ES, Choi YY. Comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. J Pediatr (Rio J) 2013;89:33-9.
228. Sivanandan S, Bali V, Soraisham AS, Harabor A, Kamaluddeen M. Effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Am J Perinatol 2013;30:745-50.
229. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD003481.
230. Pacifici GM. Clinical pharmacology of indomethacin in preterm infants: implications in patent ductus arteriosus closure. Paediatr Drugs 2013;15:363-76.
231. Golombek SG, Fariña D, Sola A, Baquero H, Cabañas F, Dominguez F, et al. Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido. Rev Panam Salud Publica 2011;29:281-302.
232. 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;43:925-42.
233. Joint Formulary Committee. British National Formulary, Fifty-sixth Edition. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2008.
234. 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;98:449-53.
235. Orfali JL. Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. Rev Ped Elec 2004;1:25-31.

IX. ANEXOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DA VANCOMICINA

HSFX

Serviços Farmacêuticos
NEONATOLOGIA



Início da terapêutica: Esquema posológico:
 Diagnóstico:
 Outras patologias:

 Peso ao nascer:g Idade gestacional: Sexo: M F Parto: APGAR: - -
 Comprimento: cm

Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Idade corrigida (sem)					
Idade pósnatal (dias)					
Ventilação assistida	S N	S N	S N	S N	S N
Tipo de ventilação					
Indometacina					
Alimentação parentérica					
Terapêutica concomitante					
Peso actual(g)					
Ureia (mg/dl)					
Creatinina (mg/dl)					
Albumina (g/L)					
PCR					
NANI/NANT					
Bilirrubina directa					
Bilirrubina indirecta					
Alanina aminotransf.					
Diurese					
Outra informação					
Toma/hora					
Data da colheita	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
hora					
C _{máx.} (mg/dl)					
Data da colheita	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
hora					
C _{mín.} (mg/dl)					

Vd (L/kg)						
Cl _{cr} (ml/min)						
T _{1/2} (h)						
C _{ss} máx. prevista (mg/dl)						
C _{ss} mín. prevista (mg/dl)						
Dose corrigida (mg)						
Intervalo (h)						
Próxima administração						
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

INFORMAÇÃO DA FARMÁCIA

1. DATA:

ESQUEMA POSOLÓGICO INSTITUÍDO:

REQUER-SE COLHEITA PARA:

C_{máx.} (pico):

C_{mín.} (vale):

O Farmacêutico:

2. DATA:

ESQUEMA POSOLÓGICO INSTITUÍDO:

REQUER-SE COLHEITA PARA:

C_{máx.}(pico):

C_{mín.} (vale):

O Farmacêutico:

3. DATA:

ESQUEMA POSOLÓGICO INSTITUÍDO:

REQUER-SE COLHEITA PARA:

C_{máx.} (pico):

C_{mín.} (vale):

O Farmacêutico:

4. DATA:

ESQUEMA POSOLÓGICO INSTITUÍDO:

REQUER-SE COLHEITA PARA:

C_{máx.} (pico):

C_{mín.} (vale):

O Farmacêutico:



NEONATS

FÀRMAC:

NOM: **E.G.:**
N° H.C.: **P.C.A.:**
SALA: **LLIT:** **D. NAIXEMENT:** __/__/__
INDICACIÓ: **PES NEIXER:**
MEDICACIÓ CONCOMITANT: **PES ESTUDI:**
 **TALLA:**
INDOMETACINA: NO / SI DOSE: **INICI:** __/__/__ **A.P.G.A.R.:**
VENTILACIÓ MECANICA: NO / SI (INICI: __/__/__; FI: __/__/__)

DATA	HORA	DOSI	T.inf	NIVELL	Ur	Cr	Metge responsable: _____





