

# Asociación entre infusión prolongada de vancomicina y concentración valle en niños. Estudio retrospectivo

Jiru Li<sup>1</sup>, Yueniu Zhu<sup>1</sup> , Xiaodong Zhu<sup>1</sup>, Xiangmei Kong<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** Este estudio investigó la concentración plasmática de vancomicina en los niños, durante la infusión prolongada.

**Población y métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte que incluyó pacientes pediátricos tratados con vancomicina desde junio de 2017 hasta junio de 2020, en un hospital de referencia de nivel III. Los pacientes se dividieron en dos grupos según el tipo de infusión: el grupo de infusión intermitente estándar (IIE) y el grupo de infusión prolongada (IP). Se registraron detalles demográficos, periodo de infusión, creatinina plasmática, duración del tratamiento con vancomicina, concentración valle de vancomicina y permanencia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Se midieron las diferencias entre concentraciones.

**Resultados:** Se incluyeron 68 pacientes, 31 en el grupo IIE y 37 en el grupo IP. La concentración valle de vancomicina fue significativamente más alta en el grupo IP en comparación con el grupo IIE (11,2 mg/L [5,9-13,7] vs. 7 mg/L [3,5-9,3];  $p = 0,02$ ). La tasa de logro del objetivo fue más alta en el grupo IP que en el grupo IIE (59,4 % y 19,3 % respectivamente;  $p = 0,001$ ). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en las concentraciones pico de vancomicina, valor de creatinina final, pico de creatinina, fracaso terapéutico, duración de la estancia en la UCIP y duración del tratamiento con vancomicina. El análisis multivariado mostró que la IP se asoció en forma significativa con concentraciones valle más altas de vancomicina (OR: 2,27,  $p = 0,005$ ).

**Conclusión:** En comparación con la estrategia de IIE, la infusión prolongada puede ser una opción optimizada para los niños con infección grave, porque puede alcanzar concentraciones valle más altas y mejorar la obtención de la concentración objetivo.

**Palabras clave:** vancomicina; administración y dosis; niño; farmacocinética; lesión renal aguda.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10236>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10236.eng>

**Cómo citar:** Li J, Zhu Y, Zhu X, Kong X. Asociación entre infusión prolongada de vancomicina y concentración valle en niños. Estudio retrospectivo. Arch Argent Pediatr. 2024;e202310236. Primero en Internet 6-JUN-2024.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Pediátrica de Cuidados Críticos, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China.

**Correspondencia para** Yueniu Zhu: [zhuyueniu@hotmail.com](mailto:zhuyueniu@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 29-9-2023

**Aceptado:** 22-4-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones graves en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) se asocian con altas tasas de morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Actualmente, la vancomicina se considera la primera opción en las infecciones graves por microorganismos Gram-positivos, en especial en las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (SAMR).<sup>2-4</sup>

Las características bactericidas de la vancomicina dependen del tiempo y de la concentración.<sup>5</sup> Es recomendable el monitoreo terapéutico de la vancomicina, en especial en pacientes con infección grave. Además, se mostró que la infusión continua de vancomicina alcanza concentraciones plasmáticas más altas y menor tiempo para llegar a la concentración terapéutica.<sup>6,7</sup>

El método clásico de monitoreo de la concentración valle plasmática sigue siendo el más común en el caso de la vancomicina, aunque en las últimas guías clínicas se recomienda la relación entre el área debajo de la curva de concentración de la droga (AUC por las siglas en inglés) y la concentración inhibitoria mínima (CIM).<sup>8</sup> La concentración valle se utilizó en este estudio retrospectivo porque era la práctica habitual en esta institución; recientemente se incorporó como parámetro la relación AUC/CIM (análisis bayesiano). Las concentraciones valle plasmáticas se usan en la clínica para evaluar la dosis administrada. Se recomienda que el nivel objetivo de concentración valle de vancomicina sea alto en las infecciones graves.<sup>1</sup> Estos niveles altos son difíciles de alcanzar en los niños.<sup>4-9</sup> La farmacodinamia y la farmacocinética moderna permiten optimizar el tratamiento antimicrobiano para centrarse en la selección, la dosis y la duración del tratamiento a través de la vía óptima de administración.<sup>11</sup>

Sin embargo, el tratamiento por infusión continua no se puede poner en práctica si los accesos venosos periféricos son limitados en los niños. Además, los estudios de compatibilidad indicaron que algunas drogas son química y/o físicamente incompatibles con la vancomicina cuando se infunden por la misma vía venosa.<sup>12</sup> No existe un consenso sobre el régimen óptimo de infusión de vancomicina en pediatría por lo cual se justifica la optimización de su administración por periodos intermitentes.

La nefrotoxicidad representa el efecto adverso más importante de la vancomicina.<sup>13,14</sup> Además, niveles valle iniciales más altos de vancomicina

se asocian con un aumento constante del riesgo de lesión renal aguda.<sup>15</sup> Se desconoce aún el impacto de la infusión prolongada de vancomicina, sobre alcanzar el nivel objetivo y la nefrotoxicidad.

El objetivo de este estudio fue explorar la concentración plasmática de vancomicina durante la infusión prolongada en los niños.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y pacientes

Este estudio retrospectivo observacional incluyó pacientes pediátricos tratados con vancomicina desde el 1 de junio de 2017 hasta el 30 de junio de 2020, en la UCIP del Xinhua Hospital. Este es uno de los hospitales generales más grandes que atiende niños en Shanghai y es un centro de referencia de nivel III para los niños con enfermedades complejas en el este de China. Existen dos estrategias de infusión de vancomicina en la práctica del hospital. Los pacientes son tratados con diferente estrategia según el criterio del médico a cargo.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, quien dispuso la necesidad de un consentimiento informado, dado que es un estudio retrospectivo, observacional y que todos los datos fueron anonimizados (Aprobación No. XHEC-D-2021-093).

Los criterios de inclusión fueron: 1) edad entre 1 mes y 14 años, 2) tratamiento con vancomicina por 3 días o más, 3) medición de los niveles plasmáticos de vancomicina después de la quinta dosis del monitoreo terapéutico, 4) sin requerimientos de hemodiálisis ni drogas nefrotóxicas y 5) posibilidad de infección bacteriana grave en el momento del ingreso o durante la internación. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos. El grupo de infusión intermitente estándar (IIE) tuvo un periodo de infusión de 1 hora para cada dosis. El grupo de infusión prolongada (IP) recibió cada dosis durante un periodo de 3 horas.

### Recolección de datos y definiciones

Todos los niños incluidos recibieron vancomicina a 15 mg/kg/dosis cada 6 horas. Las características demográficas, valor de creatinina, alanina aminotransferasa (ALT), albúmina (ALB) antes del tratamiento, cambios en la creatinina, periodo de seguimiento, comprobación de infección bacteriana, órganos comprometidos,

uso de drogas vasoactivas y diuréticos, concentraciones valle y pico de vancomicina y puntajes pSOFA (por las siglas en inglés de *Pediatric Sequential Organ Failure Assessment*, donde 0-4 puntos indican disfunción orgánica leve, condición relativamente estable y mejor pronóstico, 5-9 puntos sugieren disfunción orgánica moderada, condición más grave, pronóstico variable y necesidad de control estricto, y  $\geq 10$  puntos indican fallo orgánico grave, condición crítica, mal pronóstico y alta tasa de mortalidad).<sup>16</sup> También se registraron los eventos de lesión renal aguda, fracaso terapéutico, duración de la estadía en la UCIP y duración del tratamiento con vancomicina.

La creatinina pre-tratamiento se definió como el valor de creatinina antes de comenzar la administración de vancomicina. El logro del nivel objetivo de vancomicina se definió como el número de niños con concentraciones valle  $>10$  mg/L en relación con el número total de pacientes de ese grupo. La creatinina post-tratamiento se definió como el valor luego de finalizado el mismo. El pico de creatinina se definió como el máximo valor durante el tratamiento. Todas las concentraciones se midieron después de la quinta dosis de vancomicina. La concentración valle se definió como el valor obtenido dentro de la media hora antes de la próxima dosis. La concentración pico fue medida una hora después de finalizar la infusión de la quinta dosis. El periodo de seguimiento se definió como la duración desde el comienzo de la administración de vancomicina hasta el último control de creatinina antes del egreso del paciente.

El fracaso terapéutico se definió como cada caso de muerte por shock o rotación a otro antibiótico por la falta de control de la infección. El tiempo de alcanzar el pico de creatinina se definió como el momento de aparición del máximo nivel durante el tratamiento. La duración del tratamiento se definió como el número de días en que se administró vancomicina. La lesión renal aguda se definió según las guías clínicas KDIGO (por las siglas en inglés de *Kidney Disease: Improving Global Outcome*).<sup>17</sup>

### Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se hicieron con SPSS 26 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). El tamaño muestral de 26 pacientes se

calculó para detectar una diferencia del 40 % en la tasa de logro del objetivo de concentración de vancomicina<sup>18</sup> entre los dos grupos, con un nivel de significancia del 5 % y un poder del 80 %. Todos los datos se evaluaron con las pruebas de normalidad para la distribución. Las variables continuas se expresaron con media  $\pm$  desviación estándar si la distribución fue normal, y con mediana y rangos intercuartílicos en los casos en que no lo fueron. Las variables continuas se analizaron mediante las pruebas de t, Kruskal-Wallis y Mann-Whitney de suma de rangos. Las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje y fueron analizadas con la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se utilizó el análisis de regresión logística múltiple para identificar los factores que influyen sobre la concentración valle de vancomicina superior a 10 mg/L (variable dependiente). Las variables independientes que se incluyeron en el modelo fueron aquellas con valor  $p < 0,20$  en el análisis univariado. En todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  para las dos colas.

### RESULTADOS

Se incluyeron 75 pacientes tratados con vancomicina a una dosis de 15 mg/kg cada 6 horas durante el periodo de estudio. Se excluyeron 2 pacientes que recibieron tratamiento de reemplazo renal antes de la quinta dosis y, 5 casos, en que no se midieron las concentraciones valle y pico durante el tratamiento. El análisis final se hizo sobre 68 casos, divididos en dos grupos según el periodo de infusión: 31 pacientes en el grupo IIE y 37 pacientes en el grupo IP. Las características demográficas, creatinina basal, ALT, ALB y patógenos detectados no fueron diferentes en forma significativa entre ambos grupos (todos los valores de  $p > 0,05$ ) (*Tabla 1*).

La concentración valle y la obtención de la concentración objetivo fueron significativamente más altos en el grupo IP en comparación con el grupo IIE (*Tabla 2*). La mediana de la concentración valle fue 11,2 mg/L (5,9-13,7) en el grupo IP y 7 mg/L (3,5-9,3) en el grupo IIE ( $p = 0,02$ ). Las tasas de obtención de la concentración objetivo en el grupo IP y en el grupo IIE fueron del 59,4 % y 19,3 % respectivamente ( $p = 0,001$ ). No hubo diferencias entre ambos grupos en las concentraciones pico, creatinina final, pico de creatinina y tiempo para llegar a este ( $p = 0,88$ ;  $p = 0,87$ ;  $p = 0,32$ ;  $p = 0,11$ , respectivamente) (*Tabla 2*). Ninguno de los pacientes desarrolló

TABLA 1. Características de los pacientes

Característica	Grupo IIE (n = 31)	Grupo IP (n = 37)	p
Género (F/M, n)	17/14	20/17	0,57 <sup>a</sup>
Edad (años), mediana (RIC)	1,25 (0,58-5)	2,08 (0,92-6,08)	0,18 <sup>b</sup>
Peso (kg), mediana (RIC)	12 (9-17)	12,5 (9-24)	0,25 <sup>b</sup>
Creatinina pre-tratamiento (μmol/L), mediana (RIC)	20,8 (17-27)	26 (19-35)	0,51 <sup>b</sup>
ALB (g/L) (media ± DE)	37 ± 6	35 ± 7	0,53 <sup>c</sup>
ALT (U/L), mediana (RIC)	26 (19-45)	34 (22,5-49,5)	0,22 <sup>b</sup>
Bacterias Gram-positivas (n)	20	17	0,09 <sup>a</sup>
SAMR (n)	3	2	0,65 <sup>d</sup>
Bacteriemia (n)	27	31	0,74 <sup>a</sup>
Infección respiratoria (n)	3	5	0,71 <sup>d</sup>
Infección abdominal (n)	1	1	0,70 <sup>d</sup>
Drogas vasoactivas (n)	4	6	0,74 <sup>d</sup>
Diuréticos (n)	18	22	0,55 <sup>a</sup>
pSOFA <sup>b</sup>	5 (3,5-6)	5 (4-6)	0,87 <sup>b a</sup>

<sup>a</sup> Prueba de chi-cuadrado; <sup>b</sup> prueba U de Mann-Whitney; <sup>c</sup> prueba de t; <sup>d</sup> prueba de Fisher.; IIE: infusión intermitente estándar; IP: infusión prolongada; RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; ALT: alanina aminotransferasa; ALB: albúmina; SAMR: Staphylococcus aureus meticilina-resistente; pSOFA: puntaje de fallo multiorgánico pediátrico (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment).

TABLA 2. Concentración de vancomicina y función renal

Variable	Grupo IIE (n = 31)	Grupo IP (n = 37)	p
Concentración valle (mg/L) mediana (RIC)	7 (3,5-9,3)	11,2 (5,9-13,7)	0,02 <sup>b</sup>
Obtención del objetivo (%)	19,3	59,4	0,001 <sup>a</sup>
Concentración pico (mg/L), mediana (RIC)	21,26 (17,1-24,2)	22,03 (13,2-25,7)	0,88 <sup>b</sup>
Creatinina post-tratamiento (μmol/L), mediana (RIC)	21,4 (17-29,8)	21,3 (17-28,4)	0,87 <sup>b</sup>
Creatinina pico (μmol/L), mediana (RIC)	22,5 (20,1-34,3)	28 (19,5-45,7)	0,32 <sup>b</sup>
Tiempo para alcanzar el pico de creatinina (días), mediana (RIC)	6 (5-10)	5 (3-7)	0,11 <sup>b</sup>
Período de seguimiento (días), mediana (RIC)	14 (12-19)	18 (13-23)	0,06 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Prueba de chi-cuadrado; <sup>b</sup> prueba U de Mann-Whitney; IIE: infusión intermitente estándar; IP: infusión prolongada; RIC: rango intercuartílico.

TABLA 3. Resultados clínicos según la estrategia de infusión

Resultado clínico	Grupo IIE (n = 31)	Grupo IP (n = 37)	p
Fracaso terapéutico (n)	3	3	0,06 <sup>a</sup>
Estadía en UCIP (días), mediana (RIC)	7 (5-15)	11 (7-20)	0,15 <sup>b</sup>
Duración del tratamiento (días), mediana (RIC)	11 (7-17)	8 (6-13)	0,12 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Prueba de Fisher; <sup>b</sup> prueba U de Mann-Whitney; IIE: infusión intermitente estándar; IP: infusión prolongada; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; RIC: rango intercuartílico.

lesión renal aguda.

Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en el fracaso terapéutico, el tiempo de

estadía en la UCIP y la duración del tratamiento con vancomicina ( $p = 0,06$ ;  $p = 0,154$ ;  $p = 0,12$ , respectivamente) (Tabla 3). En el grupo IIE murió

TABLA 4. Factores relacionados con la concentración valle de creatinina

Factor	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad (años)	1,01 (0,99-1,02)	0,12	1,00 (0,98-1,01)	0,70
Creatinina pre-tratamiento	1,06 (1,01-1,11)	0,01	1,05 (0,98-1,12)	0,15
ALT	1,00 (0,99-1,11)	0,52		
Tiempo de infusión	2,47 (1,42-4,29)	0,001	2,27 (1,28-4,05)	0,005
Diuréticos	1,44 (0,52-3,85)	0,46		
Drogas vasoactivas	1,52 (0,39-5,85)	0,54		
Albúmina	1,75 (0,63-4,79)	0,19	1,02 (0,89-1,61)	0,56
Sexo femenino	1,54 (0,58-4,11)	0,38		
pSOFA	0,81(0,58-1,12)	0,21		

*p* < 0,05: significancia estadística; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95 %; ALT: alanina aminotransferasa; pSOFA: puntaje de fallo multiorgánico pediátrico (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment).

un niño en shock séptico y en otros dos casos, la vancomicina fue reemplazada por linezolid. En el grupo IP se reemplazó vancomicina por linezolid en 3 niños.

El análisis de regresión logística univariado mostró que la edad ( $p = 0,12$ ), el valor de creatinina pre-ratamiento ( $p = 0,001$ ), el tiempo de infusión ( $p = 0,001$ ) y la ALB ( $p = 0,19$ ) podían ingresar en el modelo mutivariado (Tabla 4). El análisis de regresión logística multivariado mostró que la estrategia de IP se asoció fuertemente con concentraciones valle plasmáticas de vancomicina superiores a 10 mg/L (OR = 2,27; IC95% 1,28-4,05;  $p = 0,005$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación sugieren que la estrategia de IP, en comparación con la IIE, puede ser una opción optimizada para el tratamiento con vancomicina en los niños, dado que puede alcanzar concentraciones valle más altas y mejorar la tasa de obtención del objetivo. No se observó nefrotoxicidad evidente. No hubo diferencias en el fracaso terapéutico entre ambos grupos.

La vancomicina es una opción importante para las infecciones pediátricas graves. Es recomendable el monitoreo de la concentración valle de vancomicina. Las guías clínicas de China recomiendan que, en los pacientes adultos, las concentraciones valle plasmáticas se mantengan en 10-15 mg/L, y en infecciones graves por SAMR, en 10-20 mg/L.<sup>19,20</sup>

En este estudio, el objetivo terapéutico de concentraciones plasmáticas se estableció en 10 mg/L como práctica local. La farmacodinamia de la vancomicina se refleja mejor por la

relación AUC/CIM con un valor de 400-600, como el recomendado para asegurar buenos resultados.<sup>8,21,22</sup> En las guías clínicas norteamericanas, también se recomienda el uso de este indicador.<sup>8</sup>

En este estudio retrospectivo se utilizó la concentración valle porque era el método habitual en la institución; recientemente se adoptó la relación AUC/CIM (con el software bayesiano). En la práctica, la concentración valle de vancomicina puede ser usada para predecir la relación AUC/CIM.<sup>23-25</sup> La dosis óptima de vancomicina que maximiza la seguridad y eficacia todavía es motivo de controversia a pesar de décadas de experiencia clínica.<sup>26,27</sup>

La infusión continua de vancomicina se usa en pacientes pediátricos cuando no se ha logrado la concentración valle objetivo con la IIE.<sup>3,5,6,27</sup> Todavía la evidencia actual disponible no es suficiente para avalar la implementación habitual de la infusión continua en pediatría. Las posibles desventajas de este método incluyen problemas prácticos como la disponibilidad de vías endovenosas y la incompatibilidad entre drogas durante la coadministración. Los niños con frecuencia tienen escasos accesos endovenosos, lo cual constituye un desafío para la posibilidad de administrar vancomicina en forma continua si se requieren otras medicaciones. Por eso, un periodo de infusión intermitente prolongado, como serían 3 horas para cada dosis, es más factible en la práctica clínica. No hay muchas investigaciones sobre la infusión de vancomicina en niños en periodos prolongados.

En este estudio, la obtención de la concentración objetivo fue mucho más alta en pacientes con tiempos de infusión más

largos de 3 horas. También con este método se obtuvieron concentraciones valle más elevadas. El análisis de regresión logística mostró que el tiempo de infusión se asoció fuertemente con las concentraciones valle plasmáticas de vancomicina. Estos resultados sugieren que la infusión prolongada puede aumentar la exposición a la droga en los niños.

Una preocupación importante con el uso de vancomicina es la ocurrencia de lesión renal aguda. Dailly et al.<sup>28</sup> comunicaron que el ritmo de filtración glomerular estimado se correlacionó positivamente con la eliminación de vancomicina. Cerca del 80-90 % de esta es excretada en la orina por filtración glomerular dentro de las 24 horas de administrada.<sup>29</sup> La función renal cambia con la edad en la población pediátrica. Este cambio representa un desafío para desarrollar una dosificación estandarizada de la vancomicina en los niños. Todavía hay pocos datos prospectivos y comparativos sobre cómo mejorar los resultados, reducir la toxicidad y el valor del monitoreo terapéutico de la vancomicina en niños. La incidencia de lesión renal aguda asociada a vancomicina varía según los estudios. Van Hal et al.<sup>30</sup> comunicaron una prevalencia de lesión renal asociada a vancomicina del 5 % al 43 %. Un metaanálisis reciente mostró que el riesgo relativo de lesión renal aguda con vancomicina era de 2,45 (IC95% 1,69-3,55).<sup>31</sup> La mayoría de los episodios se desarrollaron entre los 4 y los 17 días después del comienzo del tratamiento, mayormente a los 7 días.<sup>8,26</sup>

Un estudio reciente demostró que la infusión endovenosa continua redujo significativamente el riesgo de nefrotoxicidad, en comparación con la infusión intermitente en adultos.<sup>32</sup> Los niños tienen menor probabilidad que los adultos de experimentar nefrotoxicidad con la infusión intermitente.<sup>33</sup> En el presente estudio no hubo diferencias significativas en la función renal entre los grupos. Tampoco hubo diferencias en el pico de creatinina, el tiempo para alcanzar ese valor ni el valor final de creatinina. Ningún paciente desarrolló lesión renal aguda. Como práctica local, la vancomicina no se indica en paciente con disminución del ritmo de filtrado glomerular; esta política es posible que evite su uso en pacientes con riesgo de lesión renal aguda. Estos resultados mostraron que el periodo de infusión prolongado de vancomicina no aumentó la nefrotoxicidad.

La administración de vancomicina en 3 horas para cada dosis, aumentó la obtención del objetivo y de concentraciones plasmáticas

adecuadas, sin nefrotoxicidad en estos niños. Estos resultados son similares a los estudios sobre tratamiento con infusión continua en niños y en adultos.<sup>8,12</sup> Se mostraron los beneficios de un periodo prolongado de infusión en la farmacocinética, al mismo tiempo que no se encontraron diferencias entre ambos grupos en la evolución, el fracaso terapéutico, la estadía en la UCIP ni en la duración del tratamiento con vancomicina.

Algunas limitaciones merecen ser discutidas. En primer término, el estudio fue retrospectivo y con un pequeño número de pacientes. Los pacientes recibieron diferentes estrategias de infusión de acuerdo a la decisión del médico a cargo. Futuras investigaciones como estudios clínicos aleatorizados deberían llevarse a cabo para observar el efecto. Segundo, la evaluación de la toxicidad de la medicación no fue suficiente por el pequeño tamaño de la muestra y por el riesgo de sub-reporte a pesar de los programas de vigilancia farmacológica. Futuras investigaciones deberían incluir más datos para evaluar la función renal, como el ritmo de filtración glomerular, la diuresis y los biomarcadores. Tercero, la talla (e incluso la superficie corporal), pueden tener influencia en la farmacocinética de la vancomicina. La talla de los pacientes no se incluyó en el análisis porque los datos estaban incompletos en este estudio retrospectivo. Cuarto, aunque la relación AUC/CIM es la recomendada por las últimas guías clínicas, la concentración valle se usó en este estudio porque previamente era la práctica habitual en esta institución. En forma más reciente se incorporó como parámetro, la relación AUC/CIM. Sin embargo, este estudio es un paso adelante importante para conocer el efecto del periodo prolongado de infusión de la vancomicina en niños. Futuros estudios clínicos prospectivos, aleatorizados deberían realizarse para identificar el dosaje óptimo y determinar la seguridad y eficacia comparativa de diferentes tipos de infusión prolongada en varias poblaciones pediátricas.

## CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que la infusión de vancomicina por tiempos prolongados se asocia con concentraciones valle más altas y mayor obtención de las concentraciones objetivo en niños, pero no aumentaría el riesgo de nefrotoxicidad. El periodo prolongado de infusión de vancomicina podría ser una opción optimizada para niños con infecciones graves.

## REFERENCIAS

- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.
- Hanberger H, Walther S, Leone M, Barie PS, Rello J, Lipman J, et al. Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(4):331-5.
- Chu Y, Luo Y, Quan X, Jiang M, Zhou B. Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram-positive infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020;13(4):591-7.
- Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant *Staphylococcal* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1077-9.
- Tafelski S, Nachtigall I, Troeger U, Deja M, Krannich A, Gunzel K, et al. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. *J Infect Public Health*. 2015;8(4):355-63.
- Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(1):28-35.
- Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20182179.
- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-64.
- Hsu AJ, Hamdy RF, Huang Y, Olson JA, Ghobrial S, Gerber JS, et al. Association Between Vancomycin Trough Concentrations and Duration of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(4):338-41.
- Willems J, Hermans E, Schelstraete P, Depuydt P, De Cock P. Optimizing the Use of Antibiotic Agents in the Pediatric Intensive Care Unit: A Narrative Review. *Paediatr Drugs*. 2021;23(1):39-53.
- Hurst AL, Baumgartner C, MacBrayne CE, Child J. Experience with Continuous Infusion Vancomycin Dosing in a Large Pediatric Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(2):174-9.
- Elbarbry F. Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(3):259-68.
- Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459-69.
- Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(3):136-47.
- Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. Relationship of vancomycin trough levels with acute kidney injury risk: an exposure-toxicity meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(10):2725-34.
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87.
- Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20182179.
- Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3020-5.
- Shi J, Jia Y, Wang G. Expert consensus on the monitoring of therapeutic drugs in children. *Chin J Pediatr*. 2015;53(9):650-9.
- Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):925-42.
- Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(3):255-60.
- Frymoyer A, Hersh AL, El-Komy MH, Gaskari S, Su F, Drover DR, et al. Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6454-61.
- Tkachuk S, Collins K, Ensom MHH. The Relationship Between Vancomycin Trough Concentrations and AUC/MIC Ratios in Pediatric Patients: A Qualitative Systematic Review. *Paediatr Drugs*. 2018;20(2):153-64.
- van Maarseveen EM, Gijpman SGH, van Zanten ARH. Exposure Variability and Target Attainment of Vancomycin: A Systematic Review Comparing Intermittent and Continuous Infusion. *Ther Drug Monit*. 2020;42(3):381-91.
- Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2601-9.
- Girard HL. Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence. *J Pediatric Pharmacol Ther*. 2020;25(3):198-214.
- Dailly E, Le Floch R, Deslandes G, Pannier M, Jolliet P. Influence of glomerular filtration rate on the clearance of vancomycin administered by continuous infusion in burn patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(6):537-9.
- Chen X, Jin Y, Tang G. New edition of Pharmacology. 16th ed. Beijing: People's Medical Publishing House; 2007.
- van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734-44.
- Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2132-40.
- Cies JJ, Moore WS 2nd, Conley SB, Muneeruddin S, Parker J, Shea P, et al. Continuous Infusion Vancomycin Through the Addition of Vancomycin to the Continuous Renal Replacement Therapy Solution in the PICU: A Case Series. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):e138-45.
- Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243-55.