

Actualización de un protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos

ÁLVAREZ MARTÍN T¹, BELLÉS MEDALL MD², MENDOZA AGUILERA M¹, PASCUAL MARMANEU O¹, GARCÍA MARTÍNEZ T¹, FERRANDO PIQUERES R³

1 FEA Farmacia Hospitalaria

2 Dr. en Farmacia. Jefe de Sección en Farmacia Hospitalaria

3 Dr. en Farmacia. Jefe Servicio en Farmacia Hospitalaria

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)

Fecha de recepción: 02/11/2017 - Fecha de aceptación: 31/10/2018

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del estudio fue actualizar el protocolo de dosificación empírica inicial de vancomicina en neonatos implementado en el hospital en 2008 para alcanzar concentraciones valle superiores a 10 mcg/mL, tras la primera monitorización farmacocinética.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de las monitorizaciones de vancomicina en neonatos realizadas durante tres años. Se recogieron los siguientes datos: peso, edad postnatal, edad gestacional, dosis, fecha de última administración y fecha de extracción. Se simuló mediante técnica bayesiana las concentraciones de vancomicina que se alcanzarían con las nuevas pautas propuestas. Para validar la propuesta de actualización en la práctica clínica, se monitorizaron los neonatos que recibieron vancomicina en nuestro centro durante dos años postimplantación del nuevo protocolo.

Resultados: Un 23,5% de los neonatos alcanzaban concentraciones valle superiores a 10 mcg/mL antes de la actualización del protocolo. La nueva propuesta consistió en modificación de dosis y/o intervalo posológico. Con la estimación bayesiana se observó que el 75% de los neonatos alcanzarían concentraciones terapéuticas en la primera monitorización farmacocinética. Tras su implantación en la práctica clínica se realizó la validación de este nuevo régimen de dosificación, confirmando que el 77,8% de los neonatos que cumplen el nuevo protocolo alcanzan concentraciones valle superiores a 10 mcg/mL tras la primera determinación.

Conclusiones: La actualización del protocolo proporciona concentraciones plasmáticas más adecuadas desde el inicio del tratamiento lo que ayudará a conseguir mejores resultados clínicos y a reducir el número de monitorización en este grupo de pacientes.

Palabras clave: **Vancomicina, neonatos, protocolo dosificación inicial.**

Updating a dosing protocol of vancomycin in neonates

SUMMARY

Introduction: The aim of the study was to update the initial empiric dosage protocol of vancomycin in neonates implemented in our hospital in 2008 to achievement trough concentrations above 10 mcg/mL after the first pharmacokinetic monitoring.

Material and methods: A retrospective observational study of vancomycin monitoring in neonates was carried out for three years. The following data were collected: weight, postnatal age, gestational age, dose, date of last administration

and date of extraction. The vancomycin concentrations that would be achieved with the proposed new guidelines were simulated. To validate the update proposal in clinical practice, the neonates who received vancomycin in our center were monitored for two years postimplantation of the new protocol.

Results: Only 23.5% of the neonates achieved trough concentrations above 10 mcg/mL before updating the protocol. The new proposal consisted of dose/interval dosing modification. It was observed that 75% of the neona-

tes achieved therapeutic concentrations in the first pharmacokinetic monitoring with the Bayesian estimate. After its implementation in clinical practice, the validation of this new dosing regimen was carried out and a 77.8% of the neonates that followed the new protocol achieved trough concentrations above than 10 mcg/mL after the first determination.

Conclusions: The updating of the protocol provides more adequate plasma concentrations from the beginning of the treatment, which will help achieve better clinical results and reduce the number of monitoring in this group of patients.

Key Words: **Vancomycin, infant, dosage.**

INTRODUCCIÓN

La vancomicina se utiliza comúnmente como terapia empírica para la sepsis neonatal tardía y se considera el tratamiento de elección para los organismos Gram-positivos incluyendo los Estafilococos Coagulasa Negativos (ECN) y Estafilococos Aureus resistente a meticilina (MARSa). A pesar de su uso generalizado, no hay un consenso en cuanto a la dosificación inicial de vancomicina en la población neonatal¹⁻³.

Un régimen de dosificación es adecuado cuando se consiguen los mejores resultados clínicos con los mínimos efectos adversos para el paciente y con el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias. En este sentido, concentraciones plasmáticas bajas de vancomicina se han relacionado con la aparición de cepas resistentes y la administración de una dosis inicial más elevada se asocia con resultados clínicos más satisfactorios.

Ya en 2007, la guía de dosificación británica (BNFc) aumentó los niveles valle de vancomicina recomendados de 5-10 mcg/mL a 10-15 mcg/mL debido al incremento de resistencias, pero no se modificaron las dosis recomendadas⁴. Según los valores de CMI de la población europea, podría incrementarse el intervalo terapéutico de las concentraciones valle (C_{valle} o C_{min}) hasta 15-20 mcg/mL, es decir se establecen las mismas recomendaciones que en pacientes adultos^{3,5}. En las guías americanas de enfermedades infecciosas (IDSA), relacionan C_{valle} entre 10-20 mcg/mL con mayor eficacia antimicrobiana, reducción de resistencias y poca evidencia de toxicidad relacionada con la dosis, definiendo concentraciones plasmáticas valle objetivo de 15 mcg/mL⁶.

Son varios los regímenes de dosificación utilizados para vancomicina en neonatos. Las covariables más empleadas son la edad gestacional (EG) y el peso⁷, otros regímenes se basan en la EG y la edad postnatal (EPN)⁸, algunos sólo utilizan la EPN⁹, incluso hay estudios que sugieren regímenes de dosificación basados en la creatinina sérica^{10,11}. En cual-

quier caso, no se dispone de ningún régimen de dosificación validado prospectivamente en el que se alcancen C_{valle} superiores a 10 mcg/mL en un alto porcentaje de pacientes tras la primera monitorización farmacocinética¹².

En el Hospital General Universitario de Castellón se definió en 2008 un protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos teniendo en cuenta las covariables de EPN y peso cuyo objetivo terapéutico era alcanzar C_{valle} entre 5-10 mcg/mL¹³. Tras objetivar un elevado porcentaje de niveles subterapéuticos tras la primera monitorización farmacocinética, según las nuevas evidencias científicas disponibles, se constató la necesidad de actualizar el protocolo de dosificación implementado en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

En una primera fase, se realiza un estudio observacional retrospectivo en el que se analizaron los neonatos ingresados en UCI pediátrica que habían recibido vancomicina por sospecha clínica de sepsis neonatal tardía o infección probada por bacterias grampositivas y en los que se determinaron las C_{valle} desde enero de 2012 hasta diciembre de 2014. Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal y EPN superior a 40 días.

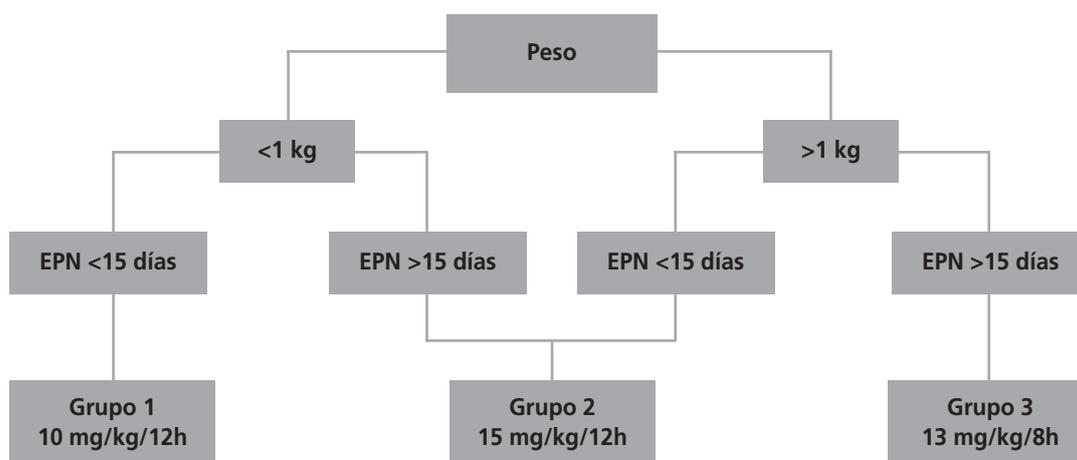
El protocolo de monitorización de vancomicina establece la obtención de una única muestra sérica correspondiente a la C_{valle} antes de la administración de la cuarta dosis. La determinación analítica del fármaco se realizó mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia a través del analizador Architect®. El límite de detección del ensayo es de 3 mcg/mL.

Se recogieron las siguientes características demográficas y farmacocinéticas: peso, EPN y EG, dosis de vancomicina, C_{valle} antes de la cuarta dosis, fecha y hora de última administración de vancomicina y, fecha y hora de extracción de la muestra.

Se evaluó la utilización del protocolo diseñado en 2008 en el hospital, el cual estratifica a los neonatos en tres grupos en función del peso y EPN (Figura 1).

Figura 1. Protocolo de dosificación inicial de vancomicina diseñado en HGUCs en 2008

Día 1: Inicio del tratamiento. Protocolo de dosificación



Día 2/3: Monitorización de la concentración sérica de la vancomicina en la tercera dosis administrada.

Número de muestras: 2

Toma de muestras:

- Concentración mínima (C_{min}): 15 min antes de la administración de la dosis de vancomicina.

- Concentración máxima (C_{máx}): 60 min después de la administración de la dosis de vancomicina.

Intervalo de concentración objetivo: C_{min}: 5-10 mg/l; C_{máx}: 20-40 mg/l.

Posteriormente, se propuso la actualización del algoritmo de dosificación inicial empírica de vancomicina; para ello, se estimaron las concentraciones plasmáticas que se obtendrían utilizando las nuevas pautas posológicas propuestas mediante técnica bayesiana, con el programa AbbotBase Pharmacokinetics System® (PKs®). El análisis farmacocinético de las concentraciones séricas de vancomicina se realizó asumiendo un modelo monocompartimental abierto con eliminación de primer orden. Para cada neonato se determinó el aclaramiento (Clp) y el volumen de distribución (Vd) de la vancomicina.

En una segunda fase del estudio, tras la implantación del nuevo esquema de dosificación de vancomicina propuesto, se evaluó la utilización del protocolo y se realizó su validación mediante el análisis de aquellos neonatos que habían recibido tratamiento con vancomicina desde enero de 2015 a diciembre de 2016.

RESULTADOS

Un total de 34 neonatos se analizaron para el diseño de la nueva propuesta de dosificación inicial de vancomicina (fase 1) y 20 neonatos fueron utilizados para la validación del nuevo protocolo en la práctica clínica (fase 2). Las principales características demográficas y parámetros farmacocinéticos de los neonatos evaluados se resumen en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los grupos poblacionales de los neonatos de la fase 1 y de la fase 2.

Respecto al perfil de utilización del protocolo del hospital diseñado en 2008, se utilizó en un 50% de los casos desde enero de 2012 a diciembre de 2014. Un 38% fueron dosificados según el protocolo de Neofax® y un 12% iniciaron con pauta de dosificación individualizada, de estos últimos, 3 llevaban dosis más altas a las establecidas en los distintos regímenes de dosificación. En la figura 2 se observan como las medianas de las C_{valle} obtenidas en la primera monitorización farmacocinética fue de 5,4 mcg/mL (4.9-8.3) con el protocolo Neofax® y 6,7 mcg/mL (5.4-9.2) con el protocolo del hospital. También se observan 2 valores muy superiores al resto, uno en cada grupo, que se excluyen de la población de estudio al no identificarse la causa de esta discrepancia.

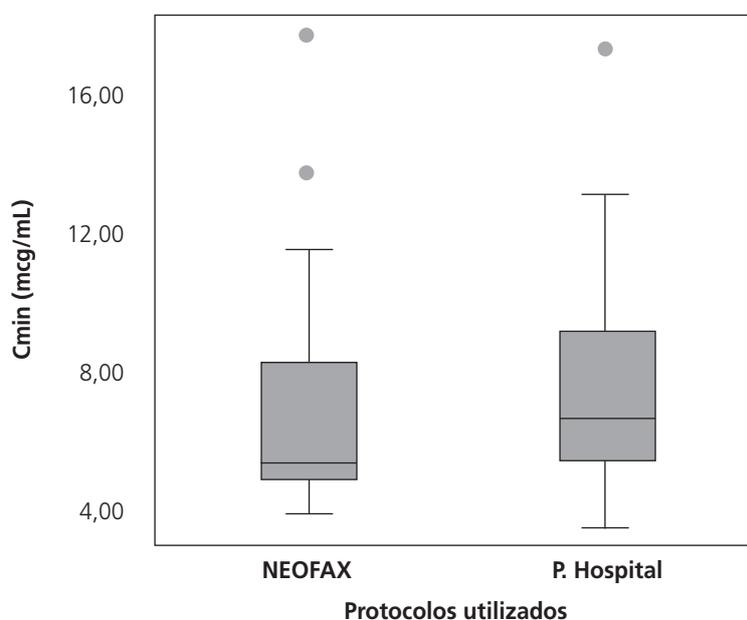
Clasificando a los pacientes conforme a los grupos definidos en el protocolo del hospital, un 3,1% pertenecía al grupo 1, un 75% al grupo 2 y un 21,9% al grupo 3. Según los distintos protocolos de dosificación empleados en la práctica clínica solo un 23,5% de los neonatos alcanzaban

Tabla 1. Características demográficas y parámetros farmacocinéticos de la población de estudio

Neonatos	Fase 1 (n=34)	Fase 2 (n=20)
Peso (Kg)	1,8±0,8	2,1±0,9
Sexo (V/M)	17/17	6/14
EP (días)	15±8	18±14
EG (semanas)	32±4,5	31±4,3
Clp (L/h)	0,182±0,189	0,137±0,087
Vd (L)	0,924±0,483	0,728±0,143

EP: edad postnatal; EG: edad gestacional; Clp: aclaramiento plasmático; Vd: volumen de distribución.

Figura 2. Distribución de las concentraciones valle (C_{valle} o C_{min}) según el protocolo utilizado

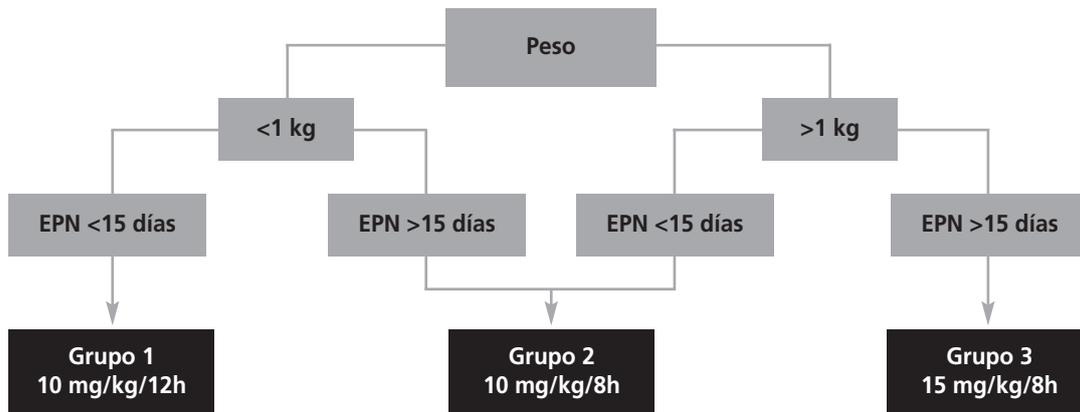


C_{valle} superiores a 10 mcg/mL, en la primera monitorización farmacocinética. Si toda la población de estudio se hubiera dosificado con el protocolo del hospital, se estimó mediante técnica bayesiana que el 31,8% de los neonatos alcanzarían niveles plasmáticos terapéuticos.

La propuesta de actualización del protocolo presenta el mismo algoritmo del protocolo inicial (Figura 3), siendo las covariables el peso y la EPN. Para conseguir el objetivo en la primera monitorización farmacocinética, se propone acortar el intervalo terapéutico en el grupo 2 pasando de 15 mg/kg/12h a 10 mg/kg/8h. En el grupo 3 se optó por incrementar la dosis total diaria de 13 a 15 mg/kg/8h y en el grupo 1 no se propuso modificación al disponer de un único paciente con C_{valle} terapéuticas (13 mcg/mL).

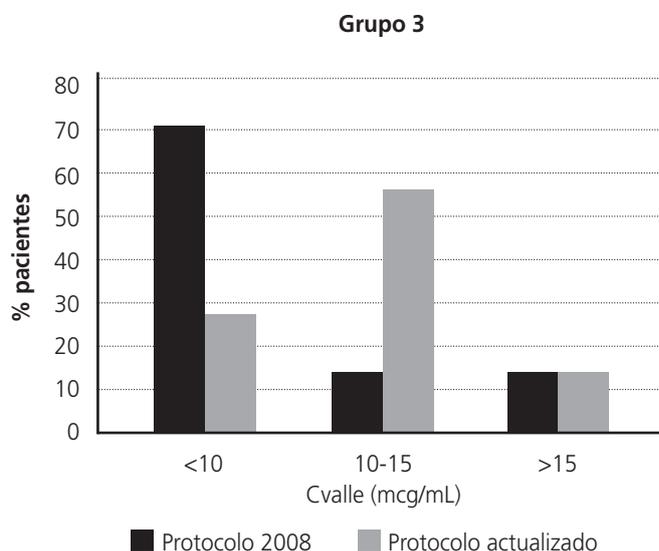
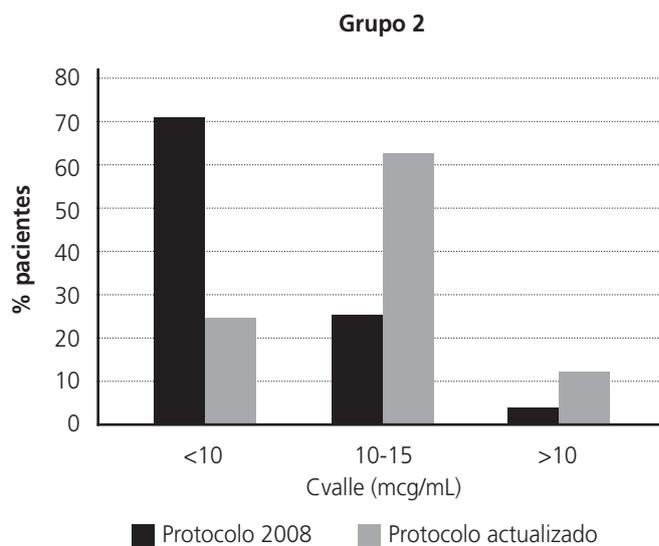
En las figuras 4a y 4b se representan las concentraciones plasmáticas estimadas con las nuevas pautas posológicas propuestas en el grupo 2 y el grupo 3. Las concentraciones valle estimadas en toda la población estudiada se resumen en la figura 5.

Figura 3. Propuesta de actualización del protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos



Numero de muestras: 1 (15 min antes de la administración de vancomicina: Cmin o Cvalle)

Figuras 4a y 4b. Porcentaje de Cvalle estimadas del protocolo actualizado frente al protocolo inicial según grupo poblacional



Los resultados de las concentraciones plasmáticas estimadas durante la primera fase del estudio fueron presentados a la Unidad de Neonatología y se acordó realizar la validación del nuevo régimen de dosificación inicial de vancomicina propuesto de forma prospectiva, pasados dos años desde su implementación. En la validación del nuevo protocolo de dosificación inicial empírica de vancomicina con 20 neonatos monitorizados, se observó que en el 55% de los casos no se cumplía el nuevo protocolo propuesto (Figura 6).

La dosificación inicial de vancomicina utilizada en los pacientes que no habían cumplido protocolo se basaba en los protocolos existentes anteriormente: Neofax (45,4%), el protocolo diseñado en el hospital en 2008 (27,3%) y una pauta individualizada (27,3%). De aquellos que cumplen protocolo, el 100% de los neonatos pertenecientes al grupo 1 y 2 alcanzaban niveles terapéuticos tras la primera monitorización. Los neonatos pertenecientes al grupo 3 obtuvieron concentraciones plasmáticas >20 mcg/mL. Se analizó la causa de la discrepancia de los valores tan altos, concluyendo que se trataba de un error en el tiempo de extracción de la muestra. Aquellos neonatos que no están dosificados con la nueva actualización del protocolo, sólo el 36,4% alcanzan niveles terapéuticos en la primera monitorización farmacocinética. La nueva propuesta de dosificación aumentó el porcentaje de neonatos con valores de Cvalle superiores a 10 mcg/mL respecto a los protocolos utilizados anteriormente (Figura 7).

DISCUSIÓN

El 23,5% de nuestra población alcanzaba niveles superiores a 10 mcg/mL tras la primera monitorización farmacocinética, este hallazgo pone de manifiesto la urgente necesidad de optimización del protocolo y la posterior validación prospectiva del nuevo régimen de dosificación propuesto. En la primera fase del estudio tras rea-

lizar la estimación bayesiana el 75% de la población estudiada alcanzaría C_{valle} terapéuticas. En la segunda fase de validación del nuevo protocolo de dosificación empírica inicial de vancomicina se confirmó la estimación realizada, ya que el 77,8% de los neonatos que cumplen el nuevo protocolo alcanzaron C_{valle} terapéuticas tras la primera determinación.

El perfil de utilización del protocolo asistencial implementado en 2008 en nuestro hospital fue de un 50%, utilizándose aún el protocolo Neofax® en un 38% de la población estudiada. Recientes estudios demuestran que las estrategias de dosificación basadas en Neofax® no logran concentraciones valle superiores a 10 mcg/mL^{12,14}. En cualquier caso, en ambos protocolos el objetivo de C_{valle} se considera subterapéutico. Tras la validación de la nueva propuesta de dosificación, el cumplimiento del nuevo protocolo fue de un 45%. El escaso cumplimiento del protocolo de dosificación empírica inicial de vancomicina realizado en 2008 y de la actualización propuesta en 2014, justifica que la protocolización en la práctica clínica es un proceso dinámico que requiere de una evaluación continua para garantizar su utilidad. Además, en nuestro entorno resulta necesario debido a las nuevas evidencias científicas disponibles.

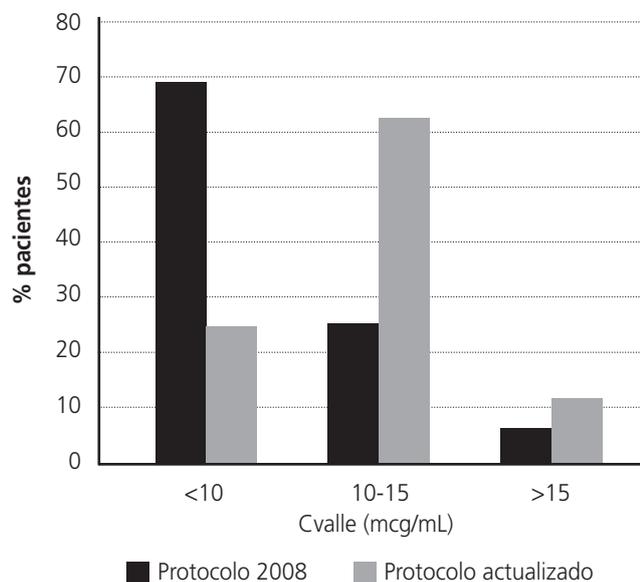
En la actualización del protocolo se decide continuar con el algoritmo definido inicialmente ya que los tres grupos poblacionales resultan de fácil identificación, considerando el peso y la EPN, siendo el peso una de las covariables más significativas en la dosificación de vancomicina en neonatos¹⁵.

La estrategia de actualización se basa en la farmacodinamia de la vancomicina. Se trata de un antibiótico con actividad dependiente del tiempo y un efecto postantibiótico de moderado a prolongado^{16,17}. Por lo tanto, el objetivo terapéutico consiste en maximizar la exposición sistémica del fármaco recibido y que las concentraciones plasmáticas se sitúen siempre por encima de unas concentraciones mínimas. Además, exposiciones prolongadas a concentraciones subóptimas pueden conducir a una erradicación bacteriana incompleta o a una aparición de resistencias a la vancomicina, por lo que no se conseguiría un tratamiento antimicrobiano óptimo.

Para realizar la validación del nuevo protocolo se asumió un modelo farmacocinético monocompartimental con eliminación de primer orden. La mayor parte de los modelos utilizados desde hace tiempo para estimar las concentraciones de vancomicina en neonatos son de este tipo^{11,18-20}, no obstante, también se han utilizado modelos bicompartimentales²¹. Un estudio en el que se evalúa el perfil farmacocinético de vancomicina en neonatos muestra ventajas mínimas del modelo bicompartimental sobre el modelo monocompartimental²².

Tras la estimación bayesiana con el nuevo protocolo, el 75% de la población estimada conseguiría C_{valle} superiores al objetivo terapéutico (10 mcg/mL), sólo un 25% obtendría niveles subterapéuticos. Un 12,5% de los neonatos presentarían concentraciones superiores a 15 mcg/mL, pero en ninguno se superarían los 20 mcg/mL. Hay estudios en los que se recomienda una estrecha monitorización en aquellos

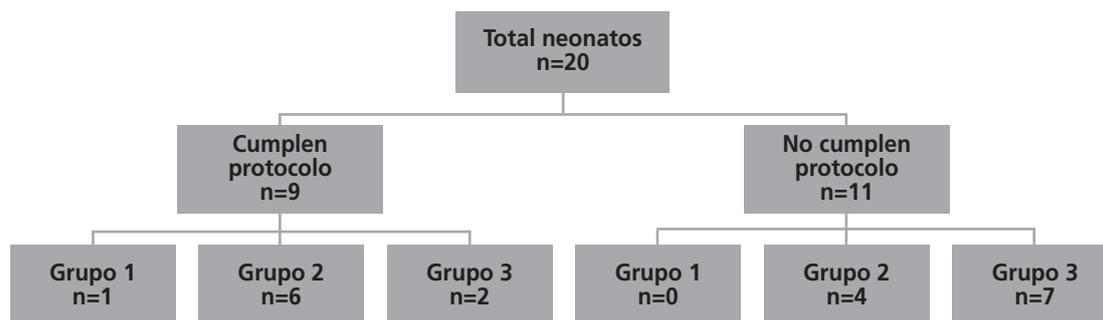
Figuras 5. Porcentaje de C_{valle} estimadas del protocolo actualizado frente al protocolo inicial



pacientes con C_{valle} superiores a 15 mcg/mL²³. No obstante, otros autores no asocian una mayor tasa de nefrotoxicidad inducida por vancomicina con C_{valle} superiores a 15-20 mcg/mL²⁴.

La validación de la implantación del nuevo protocolo de dosificación propuesto confirma las estimaciones realizadas en el grupo 2, ya que el 100% de los neonatos alcanzaron C_{valle} entre 10-15 mcg/mL. En el grupo 1 no hubo modificación de la posología en el nuevo protocolo y solo se dispone de un paciente que alcanza C_{valle} terapéuticas. En el grupo 3 solo hay 2 pacientes que cumplen el nuevo protocolo, ambos presentan C_{valle} superiores a 20 mcg/mL, se estimó mediante técnica bayesiana en PKs® considerando que los resultados se trataban de una concentración máxima (C_{max}). Tras analizar esos resultados se concluyó que los niveles obtenidos eran concentraciones máximas, ya que además estos neonatos previamente llevaban tratamiento con gentamicina, aminoglucósido que se monitoriza: C_{valle} y C_{max}. Un 42,8% de los neonatos pertenecientes al grupo 3 que no cumplen el protocolo están infradosificados.

Existen algunas limitaciones en este estudio. En primer lugar, debido al diseño retrospectivo del estudio la obtención de datos conlleva a la aparición de sesgos. Se excluyen dos pacientes por tener C_{valle} muy superiores a la población estudiada en la fase 1 del estudio. Se revisó si existía algún error en el tiempo de extracción de la muestra plasmática, pero no se identificó la causa de esta discrepancia. Sin embargo, en los 2 neonatos de la fase 2 del estudio que se obtienen niveles superiores al resto sí se averiguó la discrepancia. En segundo lugar, la estimación bayesiana solo se realiza con la primera monitorización farmacocinética en la mayor parte de los sujetos, al no disponer de varias determinaciones de niveles plasmáticos de un mismo paciente, por lo que existe un menor poder de predicción en las concentraciones plasmáticas. No obstante, al realizar la validación del nuevo protocolo con un segundo grupo de pacientes se observa un aumento del porcentaje de las C_{valle} >10 mcg/mL.

Figura 6. Neonatos analizados en la validación del nuevo protocolo

El tamaño de la muestra es limitado ($n=32$) y el número de pacientes validados fue aún menor ($n=20$), puede explicarse porque el protocolo de sepsis del recién nacido de la Asociación Española de Pediatría recomienda la administración de ampicilina y gentamicina²⁵. Vancomicina se considera el tratamiento de elección para los organismos Gram-positivos, incluyendo los Estafilococos Coagulasa Negativos (ECN) y Estafilococos Aureus resistente a la metilicina (MARSA), no obstante existen otras alternativas de tratamiento, sobre todo, cuando se trata de bacterias persistentes²⁶. En nuestro centro hemos observado que su utilización ha disminuido en los últimos años, a favor del Linezolid. Dada la dificultad de obtener una muestra mayor, es necesario realizar estudios multicéntricos más amplios que puedan incrementar el número de pacientes y poder realizar estimaciones más adecuadas para los grupos 1 y 3.

La actualización del protocolo de dosificación de vancomicina en neonatos ha sido aprobada por la Comisión de Calidad del hospital y forma parte del protocolo de la UCIN para el diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis neonatal tardía.

En resumen, con este nuevo régimen de dosificación de vancomicina en neonatos aumenta en más de un 50% los neonatos que alcanzan concentraciones plasmáticas terapéuticas tras la primera monitorización farmacocinética. En este sentido, la actualización del protocolo proporcionará concentraciones plasmáticas más adecuadas desde el inicio del tratamiento lo que ayudará a conseguir mejores resultados clínicos; así como, reducir el número de monitorizaciones farmacocinéticas en este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Madigan T, Teng CB, Koshaij J, Johnson KR, Graner KK, Banerjee R. Optimization of Vancomycin Dosing in very low- birth- weight preterm neonates. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):83-86.
- Dersch-Mills D, Bengry T, Akierman A, Alshaiikh B, Yusuf K. Assessment of initial vancomycin dosing in neonates. *Paediatr Child Health*. 2014;19(6):30-34.
- Sinkeler F, de Haan T, Hodiadmont C, Bijleveld Y, Pajkrt D, Mathot R. Inadequate vancomycin therapy in term and preterm neonates: a retrospective analysis of trough serum concentrations in relation to minimal inhibitory concentrations. *BMC Pediatrics*. 2014;14:193-199.
- Petrie K, O'Brien C, Bhushan S, Tonna A. Neonatal vancomycin trough level audit using British National Formulary of Children dosing. *Arch Dis Fetal Neonatal*. 2015;100:F278-279.
- Kim J, Walker SA, Iaboni DC, Walker SE, Ellingsen M, Dunn MS, et al. Determination of vancomycin pharmacokinetics in neonates to develop practical initial dosing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2830-40.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum S, Fridkin S, Gorwitz R. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of me-

thicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Adult and Children. *Clin Infect Dis*. 2011;1:38.

7. Paediatric Formulary Committee. BNF for Children 2014-2015. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications, 2014.

8. Young TE. *Magnum B. Neofax 24ND* ed. Montvale, NJ, USA: Thomson Reuters; 2011.

9. De Hoog M, Mouton JM, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(7):417-440.

10. Grimsey C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999;81(3):221-227.

11. de Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, van den Anker JN. 2000. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 67:360-367.

12. Vandendriessche A, Allegaert K, Cossey V, Naulaers G, Saegeman V, Smits A. Prospective validation of neonatal vancomycin dosing regimens is urgently needed. *Current Therapeutic Research*. 2014;76:51-57.

13. Juan M, Ferriols R, Tosca R, Alós M. Diseño y validación de un esquema de dosificación de vancomicina en neonatos prematuros. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68 (2):117-23.

14. Ringenberg T, Robinson C, Meyers R, Degnan L, Shah P, Siu A, et al. Achievement of therapeutic vancomycin trough serum concentrations with empiric dosing neonatal intensive care unit patients. *Paediatr Drugs*. 2015. DOI:10.1097/INF.0000000000000664.

15. Roberts JK, Stockmann C, Constance JE, Stiers J, Spigarelli M, Ward R, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibacterials, antifungals and antivirals used most frequently in neonates and infants. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(7):581-610.

16. Canut A, Aguilar L, Cobo J, Jiménez M, Rodríguez-Gascon A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):48-57.

17. Revilla Cuesta N. Análisis farmacocinético-farmacodinámico de vancomicina en pacientes de UCI. Universidad de Salamanca. 2009.

18. Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN, Cossey V, Holford NH. 2007. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:75-84.

19. Bhongsatiern JJ, Stockman C, Roberts J, Yu T, Korgenski K, Spigarelli M, et al. Evaluation of vancomycin use in late-onset neonatal sepsis using the AUC24/MIC \geq 400 target. 2015. DOI:10.1097/ftd.

20. Stockmann C, Herch A, Roberts J, Bhongsatiern J, Korgenski E, Spigarelli M, et al. Predictive performance of vancomycin population pharmacokinetic model in neonates. *Infect Dis Ther*. 2015;4(2):187-98.

21. Capparelli EV, Lane JR, Romanowski GL, McFeely EJ, Murray W, Sousa P. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:927-934.

22. 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(6):2626-32.

23. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 $\mu\text{g/ml}$ in a pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2013;33(4):392-400.

24. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriawaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011;153(3):422-6

25. Fernández B, López J, Coto GD, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del recién nacido. *Protocolos Diagnóstico Terapéutico de la AEP: Neonatología*. 2008.

26. Gkentzi D, Kolyva S, Spiliopoulou I, Marangos M, Dimitriou G. Treatment Options for Persistent Coagulase Negative Staphylococcal Bacteremia in Neonates. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(3):199-208.