



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ADMINISTRACIÓN DE VANCOMICINA POR INFUSIÓN
CONTINUA VS INFUSIÓN INTERMITENTE EN SEPSIS
NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ALBA MEIYI UCHUBANDA AZU

DIRECTOR: DRA. TANIA PAMELA BARZALLO OCHOA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ADMINISTRACIÓN DE VANCOMICINA POR INFUSIÓN
CONTINUA VS INFUSIÓN INTERMITENTE EN SEPSIS
NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ALBA MEIYI UCHUBANDA AZU

DIRECTOR: DRA. TANIA PAMELA BARZALLO OCHOA

CUENCA - ECUADOR


2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Alba Meiyi Uchubanda Azu portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1207174572. Declaro ser el autor de la obra: “**Administración de vancomicina por infusión continua vs infusión intermitente en sepsis neonatal: revisión sistemática**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 12 de Agosto de 2024

F: 


Alba Meiyi Uchubanda Azu
C.I. 1207174572

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Administración de vancomicina por infusión continua vs infusión intermitente en sepsis neonatal: revisión sistemática**" realizado por **Alba Meiyi Uchubanda Azu** con documento de identidad No. **1207174572**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 12 de Agosto de 2024

Dra. Pamela Barzallo O.
MÉDICO PEDIATRA
Senescyt 1007 2020 2187637

F:


Dra. Tania Pamela Barzallo Ochoa
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Por su amor incondicional, apoyo constante, y sacrificio incansable para brindarme las oportunidades que me han permitido alcanzar mis objetivos, dedico este trabajo a mis padres. A mi familia y amigos por su comprensión, apoyo y motivación en cada paso del camino. A mis mentores, por su sabia orientación y valiosas enseñanzas que han enriquecido mi trayectoria académica. Y a todos aquellos que han ayudado a mi crecimiento personal y profesional de una manera u otra.

Alba Meiyi Uchubanda Azu

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por ser mi pilar y brindarme sabiduría a lo largo de esta meta. Quiero expresar mi agradecimiento a la Dra. Pamela Barzallo por su paciencia y dedicación inquebrantable a lo largo de este proyecto. Su experiencia y orientación han sido esenciales para el progreso y el éxito de esta investigación.

Agradezco también a la Universidad Católica de Cuenca por brindarme los recursos para ejecutar este estudio y por crear un ambiente apropiado para el aprendizaje y la investigación. Me gustaría expresar mi gratitud a todos los participantes de este estudio, cuya colaboración y disposición fueron cruciales para obtener los resultados esperados.

No puedo olvidar el apoyo de mi familia y amigos, quienes me han brindado su amor, ánimo y comprensión en cada etapa de este camino.

Alba Meiyi Uchubanda Azu

RESUMEN

Título: Administración de vancomicina por infusión continua vs infusión intermitente en sepsis neonatal: revisión sistemática.

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad de la infusión continua y la infusión intermitente de vancomicina en la sepsis neonatal.

Metodología: Se realizó un estudio cualitativo con alcance exploratorio y descriptivo, retrospectivo que examinó la literatura utilizando la metodología PRISMA, se usaron bases de datos como Scopus, Web of Science, Science Direct y Pubmed. Los resultados fueron filtrados mediante los criterios de inclusión: estudios de los últimos 5 años, originales, ensayos clínicos aleatorizados, y abiertos que aborden directamente la comparación entre infusión continua e intermitente en sepsis neonatal, excluyendo los artículos que sean revisiones, tesis de grado, casos clínicos, cartas al editor y artículos incompletos. Se utilizaron descriptores (DeCS/MeSH), así como operadores booleanos como AND, OR y NOT. Utilizando los criterios de Newcastle-Ottawa, se evaluó la calidad de los estudios incluidos.

Resultados: Se incluyeron 15 artículos, de los cuales 11 fueron estudios de cohorte retrospectivo, y 4 prospectivos, de los cuales 2 son multicéntricos aleatorizados. Consecuentemente se encontró que la infusión continua de vancomicina facilita la estabilidad y compatibilidad con la nutrición parenteral, minimiza el riesgo de infección por catéter y reduce la necesidad de muestreo sanguíneo. Aunque muestran eficacias clínicas similares, la personalización del tratamiento basada en características individuales del paciente, es crucial para optimizar las dosis y alcanzar los niveles terapéuticos deseados.

Conclusiones y relevancia: La infusión continua en neonatos con sepsis muestra potencial, pero la evidencia actual no indica que sea más efectivo o más seguro que la infusión intermitente. A pesar de que la primera puede lograr concentraciones séricas de vancomicina terapéuticas y controlar la variabilidad interindividual con dosificaciones basadas en creatinina sérica, se necesita más investigación para validar su uso como método predominante.

Palabras clave: Infusión, infusión intravenosa, sepsis neonatal, vancomicina.

ABSTRACT

Title: Vancomycin Administration by Continuous infusion vs. Intermittent Infusion in Neonatal Sepsis: A Systematic Review

Objective: To analyze the efficacy and safety of continuous and intermittent infusion of vancomycin in neonatal sepsis.

Methodology: A qualitative study with exploratory and descriptive scope was conducted, which retrospectively examined the literature using the PRISMA methodology. Databases such as Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and PubMed were utilized. The results were filtered using inclusion criteria: studies from the last 5 years, original research, randomized clinical trials, and open-label studies directly addressing the comparison between continuous and intermittent infusion in neonatal sepsis. Articles that were reviews, theses, clinical cases, letters to the editor, and incomplete articles were excluded. Descriptors (DeCS/MeSH) and Boolean operators such as AND, OR, and NOT were employed. The quality of the included studies was assessed using the Newcastle-Ottawa criteria.

Results: Fifteen articles were included, of which 11 were retrospective cohort studies, and 4 were prospective studies, 2 of which were randomized multicenter trials. Consequently, it was found that continuous infusion of vancomycin facilitates stability and compatibility with parenteral nutrition, minimizes the risk of catheter-related infection, and reduces the need for blood sampling. Although both methods show similar clinical efficacy, personalizing treatment based on individual patient characteristics is crucial for optimizing dosages and achieving the desired therapeutic levels.

Conclusions and Relevance: Continuous infusion in neonates with sepsis shows potential, but current evidence does not indicate that it is more effective or safer than intermittent infusion. While continuous infusion may achieve therapeutic serum concentrations of vancomycin and control interindividual variability with dosages based on serum creatinine, further research is needed to validate its use as a predominant method.

Keywords: Infusion, intravenous infusion, neonatal sepsis, vancomycin

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	31

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una condición severa en la que los microorganismos invaden el sistema circulatorio, se reproducen y liberan toxinas que son perjudiciales para los recién nacidos. La sepsis neonatal continúa siendo un problema frecuente y relevante para el sistema de salud, en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) particularmente (<1500 g) (1).

Es una condición que tiene un efecto significativo en la tasa de mortalidad global y ha sido identificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una prioridad. La sepsis es particularmente prevalente en niños, especialmente en recién nacidos, con alrededor de 3 millones de bebés afectados a nivel mundial y porcentaje de mortalidad del 11-19% (2).

La tasa de incidencia es aproximadamente del 0,1-1% de los recién nacidos, lo que equivale al 16,4% de los RNMBP. La tasa de hospitalizaciones prolongadas es del 30% y la mortalidad varía entre el 10 y el 50%. Por otro lado, la clasificación de sepsis: inicio temprano (EOS) e inicio tardío (LOS). La primera se refiere a la sepsis que comienza dentro de las primeras 72 horas después del nacimiento, a menudo asociada con una infección prenatal o durante el parto. La segunda comienza 72 horas después del nacimiento y suele ser una infección nosocomial o adquirida en la comunidad. La colonización del canal vaginal materno por estreptococos del grupo B sigue siendo una de las principales causas de EOS (1).

Las presentaciones clínicas de la sepsis neonatal pueden ser difíciles de identificar y, en consecuencia, difíciles de tratar, por lo que se recomienda prescribir inicialmente una terapia antibiótica empírica para la sospecha de sepsis neonatal, ya que, sin el tratamiento adecuado, puede convertirse rápidamente en insuficiencia orgánica multisistémica. La ausencia de un antibiograma aumenta la probabilidad de recibir un tratamiento antibiótico inadecuado o ineficaz, lo que puede dar lugar a una resistencia antimicrobiana que constituye una amenaza importante a nivel mundial, y se ha informado que más del 70% de las infecciones neonatales del torrente sanguíneo son resistentes al tratamiento con antibióticos de primera línea (3).

La elección de un antibiótico empírico para el tratamiento de la infección debe basarse en los microorganismos causales comúnmente aislados y en los patrones de susceptibilidad a los antibióticos. La vancomicina (VCM), un antibiótico glicopéptido, se usa como terapia de primera línea principalmente en casos sospechosos o confirmados de neonatos con SARM (4,5).

Se administra por vía intravenosa debido a su muy baja biodisponibilidad oral. En todas las edades y más aún en neonatos, los niveles séricos de vancomicina alcanzados presentan una alta variabilidad interindividual (6).

La vancomicina se administra normalmente con infusiones intermitentes, pero la infusión continua es un método de administración alternativo que se utiliza para mejorar el logro de las concentraciones séricas objetivo (7). Esta revisión sistemática tiene importancia por su impacto en el manejo de la sepsis neonatal, comparando el uso de las dos infusiones para la administración de vancomicina, para así concluir qué método abarcaría un mayor beneficio para el tratamiento de sepsis debido a la vulnerabilidad de los recién nacidos. A partir de esto surge la siguiente interrogante para el presente estudio: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la infusión continua vs la infusión intermitente de vancomicina en sepsis neonatal?

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda:

La presente revisión sistemática, es un estudio cualitativo con alcance exploratorio, descriptivo y retrospectivo. La búsqueda se efectuó durante septiembre 2023- mayo 2024 en las bases de datos: Scopus, Web of Science, Science Direc y Pubmed. Para facilitar la búsqueda se usó palabras clave obtenidas de los descriptores en ciencias de la Salud (DeCS/MeSH): "infusión intravenosa", "sepsis neonatal", "vancomicina" ("intravenous infusion", "neonatal sepsis", "vancomycin"). Utilizando los operadores booleanos: AND, OR, se combinaron los diferentes términos (tabal 1).

Tabla 1: Algoritmo de búsqueda empleando los descriptores DECS y MESH.

Database	Search algorithm
PubMed, Scopus, Web of Science, Science Direct.	("neonate") AND ("sepsis") AND ("intravenous infusion" OR "infusions pumps" OR "Continuous infusion" OR "intermittent infusion")

Preguntas PICO:

P: Sepsis neonatal.

I: Vancomicina

C: Administración de vancomicina por infusión continua e intermitente.

O: Identificar qué método de administración logra niveles plasmáticos objetivos.

Y se determinaron las preguntas de investigación:

- P1: ¿Cuáles son las posibles ventajas de la administración de vancomicina por infusión continua e intermitente en la sepsis neonatal?
- P2: ¿Cuáles son las concentraciones objetivo del fármaco y como se logran?
- P3: ¿Cómo difieren las concentraciones plasmáticas de vancomicina entre la administración entre los dos métodos de infusión en la sepsis neonatal?

- P4: ¿Cuál es la efectividad de la administración de vancomicina por infusión continua y por infusión intermitente en sepsis neonatal?

Criterios de inclusión:

Estudios de los últimos 5 años (2018-2023), población pediátrica de 0-28 días y de ambos sexos al nacer; artículos originales, ensayos clínicos, abiertos y de texto completo en español e inglés.

Criterios de exclusión:

Artículos de revisión, tesis de grado o posgrado, casos clínicos, cartas al editor y estudios basados en animales, así como aquellos cuya información no se relacionaba con nuestro estudio, ni eran relevantes para los resultados.

Criterios de calidad metodológica:

Se seleccionaron estudios relevantes que aborden directamente las concentraciones objetivo de la vancomicina y la comparación entre la administración continua e intermitente de vancomicina en neonatos. Usamos los criterios de Newcastle-Ottawa, para evaluar la calidad de los artículos, que incluye aspectos como el diseño del estudio, el método de selección de la muestra, la adecuación del grupo de comparación, el manejo de los factores de confusión y la evaluación de los resultados.

Análisis de sesgo:

Se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa para evaluar la calidad de los estudios observacionales. El Grupo de Trabajo Cochrane para Metodología de Estudios No Aleatorizados (Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group) recomendó este sistema de puntuación. La clasificación se basa en tres criterios: selección (con un máximo de 4 estrellas), comparabilidad (con un máximo de 2 estrellas) y desenlaces (con un máximo de 3 estrellas). La Figura 2 indica que los estudios con puntajes de 7 a 9 eran de alta calidad metodológica, los de 4 a 6 eran moderados y los de menos de 4 eran bajas.

Síntesis de los resultados:

Posteriormente se realizó un análisis crítico de la información, considerando responder mediante tablas elaboradas en Excel a cada una de las preguntas planteadas anteriormente, y así obtener un resultado concluyente sobre la eficacia y seguridad de la infusión continua vs la infusión intermitente de vancomicina en el tratamiento de sepsis neonatal.

RESULTADOS

Durante la investigación, en un principio se identificaron 85 registros, a través de las bases de datos PubMed (15), Science Direct (5), Web of Science (48), Scopus (17). Tras la eliminación de los registros duplicados y los marcados como ilegibles por herramientas de automatización, se procedió a revisar los títulos y resúmenes de los 69 registros restantes de los cuales se descartaron 9. Los 60 informes restantes se someten a un proceso de selección, donde se evalúan para su recuperación y elegibilidad, excluyendo 16 informes. Finalmente, después de excluir 29 informes basados en varios criterios como antigüedad, relevancia o tipo de estudio, se incluyen 15 estudios en la revisión. No existen estudios previos ni posteriores. Este diagrama proporciona una visión transparente y reproducible del proceso de selección de estudios, lo que es fundamental para la calidad de una revisión sistemática (figura 1).

Figura 1: Diagrama PRISMA

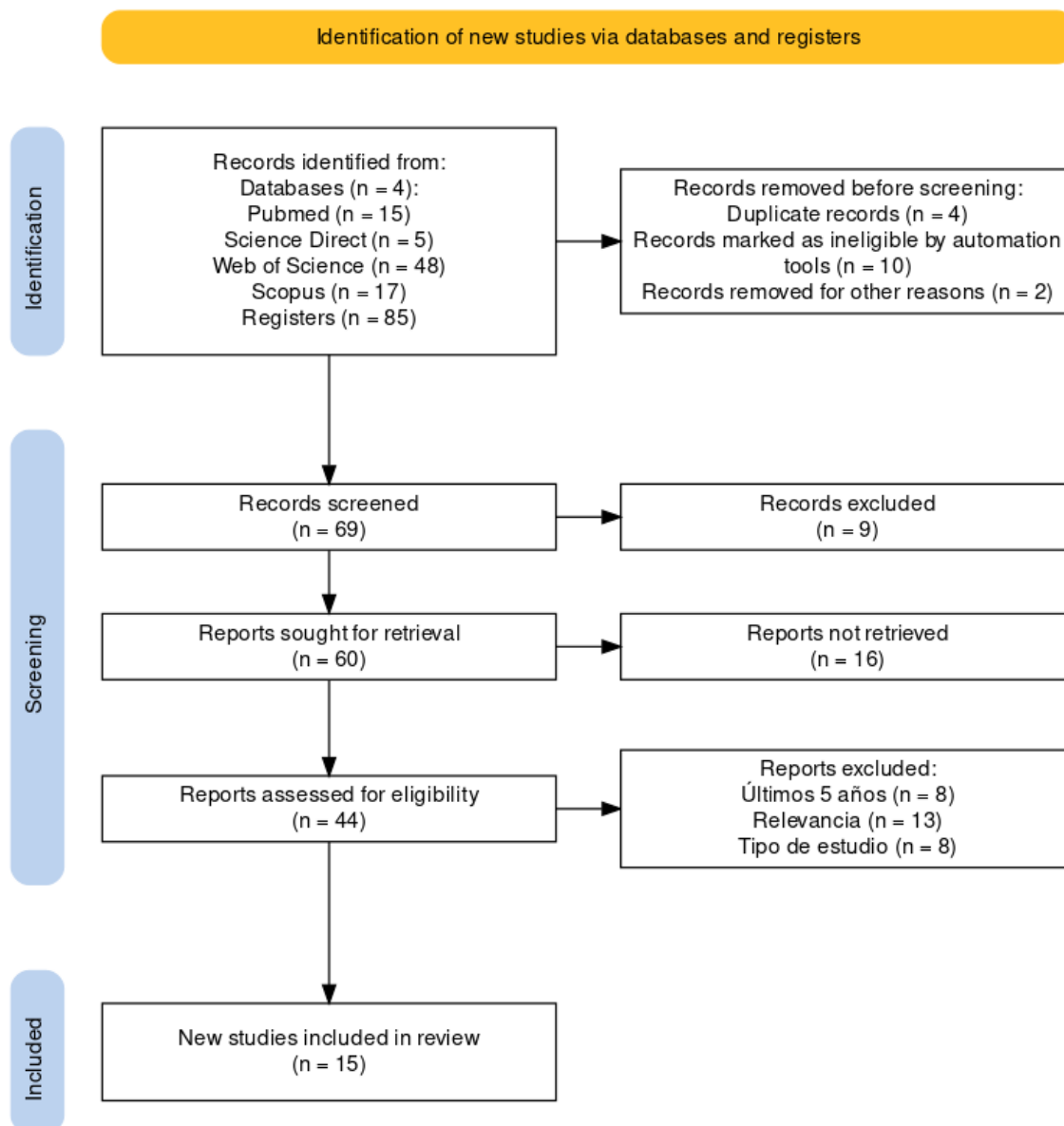


Figura 2: Riesgo de sesgo

Referencia	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD			RESULTADOS			
	Representatividad	Grupo control	Exposición	Resultado de interés	Factor principal	Factor adicional	Evaluación de resultados	Seguimiento/Producir resultados	Adecuación de seguimiento	#	Riesgo de sesgo
Chen J, et al. 2021	★	★	★	★	★		★	★		7	Bajo
Chung E, Seto W. 2023	★		★	★	★	★				5	Alto
Hartman F, et al. 2020		★	★	★	★	★	★			6	Bajo
Sosnin N, et al. 2019	★			★	★	★			★	5	Alto
Liang X, et al. 2018	★	★	★		★	★	★	★		7	Bajo
Tauzin M, et al. 2019	★		★	★	★	★	★	★	★	8	Bajo
Hill F, et al. 2020		★	★	★	★			★		5	Alto
Hurst L, et al. 2019	★		★	★	★	★		★	★	7	Bajo
Gwee A, et al. 2019	★	★		★	★	★		★	★	6	Bajo
Chen Q, et al. 2022			★	★	★	★	★			5	Alto
Lee Y, et al. 2023	★		★	★	★			★	★	6	Bajo
Sette C, et al. 2023		★		★	★	★	★	★		6	Bajo
Weng H, et al. 2022	★	★	★		★	★	★	★		7	Bajo
Abouelkheir M, et al. 2023		★	★		★	★	★			5	Alto
Mejías M, et al. 2022	★	★		★	★		★	★	★	7	Bajo

La selección se realizó luego de la revisión del título y resumen de los artículos, y se analizaron en su totalidad con una lectura completa, aplicando criterios que permitió realizar una selección, para así obtener aquellos que respondieron a las preguntas planteadas. La selección correspondió a una muestra final de 15 artículos (tabla 2).

Tabla 2: Estudios incluidos

Preguntas	Artículo codificado
<p>¿Cuáles son las posibles ventajas de la administración de vancomicina por infusión continua e intermitente en la sepsis neonatal?</p> <p>P1:</p>	A4, A6, A8, A9, A12
<p>¿Cuáles son las concentraciones objetivo del fármaco y como se logran?</p> <p>P2:</p>	A1, A2, A3, A4, A7, A10, A14
<p>¿Cómo difieren las concentraciones plasmáticas de vancomicina entre la administración por las dos infusiones en la sepsis neonatal?</p> <p>P3:</p>	A4, A6, A8, A9, A11, A15
<p>¿Cuál es la efectividad de la administración de vancomicina por infusión continua y por infusión intermitente en sepsis neonatal?</p> <p>P4:</p>	A5, A8, A9, A13, A15

Tabla 3: ¿Cuáles son las posibles ventajas de la administración de vancomicina por infusión continua e intermitente en la sepsis neonatal?

Autor/es	País y año (Publicación)	Muestra del estudio	Tipo de estudio	de	Principal Resultado
Sosnin N, et al.	Australia, 2019	115 pacientes	Cohorte retrospectivo		CIV una solución al fracaso de concentraciones terapéuticas de vancomicina con dosis intermitentes (11).
Tauzin M, et al.	Francia, 2019	75 pacientes	Cohorte retrospectivo		La vancomicina es compatible con la nutrición parenteral, facilitando su uso continuo, disminuye el riesgo de infección por el catéter (13).
Hurst L, et al.	Estados Unidos, 2019	240 pacientes	Cohorte retrospectivo		CIV es un método efectivo y seguro para alcanzar las CSV terapéuticas, ofreciendo una alternativa a las dosis altas y frecuentes de IIV(15).
Gwee A, et al.	Australia, 2019	111 pacientes	Ensayo controlado aleatorizado		CIV logro más temprano y mejorado de las concentraciones objetivo en comparación con IIV (16).
Sette C, et al	Italia, 2023	140 pacientes	Cohorte retrospectivo		Para el cálculo de AUC en IIV se requiere el conocimiento de C_{min} y $C_{máximo}$, diferente con CIV, se multiplica la concentración en estado estacionario por 24 (19).

Tabla 4: ¿Cuáles son las concentraciones objetivo del fármaco y como se logran?

Autor/es	País y año (Publicación)	Muestra del estudio	Tipo de estudio	de	Principal Resultado
Chen J, et al.	Shanghái, 2021	470 pacientes	Cohorte retrospectivo		Para neonatos, se observaron CSV más altas y valores de AUC ₂₄ con la misma dosis diaria de 40 mg/kg (8).
Chung E, Seto W.	Canada, 2023	448 pacientes	Cohorte retrospectivo		Las CSV oscilan entre 10-15 mg/L para infecciones del SNC y entre 5-12 mg/L para otras infecciones (9).
Hartman F, et al.	Paises Bajos, 2020	482 pacientes	Cohorte retrospectivo		La mediana de la concentración de vancomicina fue de 12.6 mg/L, con un 39.2% dentro del rango terapéutico (10).
Sosnin N, et al.	Australia, 2019	115 pacientes	Cohorte retrospectivo		CSV 15 a 20 mg/l para infecciones graves. Dosis para alcanzar las concentraciones objetivo: 37-47mg/kg/día (11).
Hill F, et al.	España y el Reino Unido, 2022	242 pacientes	Ensayo abierto, multicéntrico		El régimen optimizado: dosis de carga de 25 mg/kg, luego 15 mg/kg/12 u 8 horas; no se confirmó la no inferioridad del régimen optimizado (14).
Chen Q, et al.	China, 2022	153 pacientes	Cohorte retrospectivo		Una proporción de AUC/MIC > 280 es predictiva de eficacia (17).
Abouelkheir M, et al.	Arabia Saudí, 2023	225 pacientes	Cohorte retrospectivo		Concentración objetivo de un AUC ₂₄ de 400-600 mg h/L para SARM, para lograr la máxima eficacia y minimizar la nefrotoxicidad (21).

Tabla 5: ¿Cómo difieren las concentraciones plasmáticas de vancomicina entre la administración por las dos infusiones en la sepsis neonatal?

Autor/es	País y año (Publicación)	Muestra del estudio	Tipo de estudio	Principal Resultado
Sosnin N, et al.	Australia, 2019	115 pacientes	Cohorte retrospectivo	CIV puede ayudar a mejorar las concentraciones terapéuticas, con dosis de 1,5 a 2 veces la recomendada (11).
Tauzin M, et al.	Francia, 2019	75 pacientes	Cohorte retrospectivo	CIV en bebés < 29 semanas de gestación, es bien tolerada y requiere menos muestreo de sangre (13).
Hurst L, et al.	Estados Unidos, 2019	240 pacientes	Cohorte retrospectivo	CIV permite alcanzar CSV terapéutica de manera más efectiva, reduciendo el tiempo y los costos de medicación (15).
Gwee A, et al.	Australia, 2019	111 pacientes	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico	Para alcanzar concentraciones objetivo, la dosis diaria media fue 60,6 mg/kg/día con IIV y 40,6 mg/kg/día con CIV (16).
Lee Y, et al.	Taiwán, 2023	46 pacientes	Cohorte retrospectivo	A un nivel >10 mcg/mL, el 91% predijo el AUC ₂₄ >400 se alcanzaron. Aunque, existen variables interindividuales (18).
Mejía M, et al.	España, 2022	43 pacientes	Observacional prospectivo	Dosis inicial en CIV: 30 mg/kg/día, en IIV: 21mg/kg/día; ajustes de dosis: 40 mg/kg/día, frente a 39 mg/kg/día respectivamente. (22)

Tabla 6: ¿Cuál es la efectividad de la administración de vancomicina por infusión continua y por infusión intermitente en sepsis neonatal?

Autor/es	País y año (Publicación)	Muestra del estudio	Tipo de estudio	Principal Resultado
Liang X, et al.	China, 2018	510 pacientes	Observacional prospectivo	No se encontró una correlación estadística entre la concentración de vancomicina y los resultados clínicos, pero sí se identificó como un indicador de nefrotoxicidad (12).
Hurst L, et al.	Estados Unidos, 2019	240 pacientes	Cohorte retrospectivo	La CIV puede ser una alternativa a las dosis crecientes de IIV para pacientes que no pueden alcanzar sus concentraciones objetivo con IIV (15).
Gwee A, et al.	Australia, 2019	111 pacientes	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico	El 52.8% de los bebés en el grupo II (CIV) alcanzaron CSV terapéutica a las 48 horas, en comparación con el 34.1% en el grupo I (IIV) (16).
Weng H, et al.	China, 2022	40 pacientes	Cohorte retrospectivo	Ambos métodos han mostrado mejoras clínicas, pero la CIV podría ser más efectiva para mantener concentraciones estables y alcanzar objetivos (PK/PD) (20).
Mejías M, et al.	España, 2022	43 pacientes	Observacional prospectivo	La CIV ha demostrado un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, con pocos efectos secundarios reportados (22).

DISCUSIÓN

P1: ¿Cuáles son las posibles ventajas de la administración de vancomicina por infusión continua e intermitente en la sepsis neonatal?

En diversos estudios se muestra que alcanzar las concentraciones terapéuticas tempranas (dentro de un día después de comenzar la administración de vancomicina) mejora los resultados de los pacientes, con tasas más bajas de fracaso del tratamiento (23). Sin embargo, una limitación es la considerable heterogeneidad en los regímenes de dosificación de vancomicina entre centros (13), creemos que se debe a la falta de consenso sobre los umbrales de eficacia y toxicidad y un régimen de dosificación (24).

En la presente investigación se encontró que para la administración continua se requiere una disponibilidad continua de vía, los prematuros, a menudo tienen un catéter central (25). Además, la vancomicina es estable durante al menos 48 horas y es compatible con la nutrición parenteral, la única limitación práctica es la incompatibilidad farmacológica (13).

De acuerdo con Gwee A, et al. el modo de acción (PK/PD) dependiente del tiempo de los betalactámicos y glicopéptidos sugiere que la CIV podría ser menos tóxica y más efectiva que la IIV, aunque esta ha sido el método tradicional de administración con monitoreo de niveles valle, existen múltiples regímenes de dosificación, aunque a menudo resultan en niveles subterapéuticos (16).

Sin embargo, los beneficios en usar esta técnica controvertida son varios: la prevención de numerosas manipulaciones del catéter podría disminuir el riesgo de infecciones relacionadas a este, los niveles terapéuticos se alcanzan más rápidamente con la infusión continua, sin superioridad clínica en comparación con la infusión intermitente (6). Al igual que se requieren menos muestras de sangre para ajustar el régimen de dosificación ideal, posiblemente porque los niveles terapéuticos se alcanzan más rápido (15).

No obstante, los datos para la infusión continua se extrapolan principalmente de estudios en adultos, por lo que es controvertida en nuestro grupo objetivo (26). En el caso de la infusión intermitente de vancomicina (IIV), las principales problemáticas son el retraso en el logro de concentraciones terapéuticas y el riesgo de niveles supraterapéuticos o subterapéuticos, especialmente en pacientes críticamente enfermos con sepsis y función renal alterada (15, 27).

P2: ¿Cuáles son las concentraciones objetivo del fármaco y como se logran?

Se ha dispuesto el índice PK/PD la relación entre el área bajo la curva de concentración-tiempo de 24 horas y la concentración mínima inhibitoria (AUC₂₄/MIC) de ≥ 400 mg h/L (28), según un estudio de cohorte retrospectivo, Chen J y sus colaboradores concordaron que este es el método más predictivo de un resultado exitoso en las infecciones invasivas por SARM (8).

Por otro lado, Chen Q, et. al. muestra que, para los recién nacidos con infección por CoNS, el AUC/MIC > 280 es un predictor de eficacia y que el AUC > 600 mg h/L es un factor de riesgo independiente de nefrotoxicidad, lo que es consistente con los hallazgos de estudios previos (17), de acuerdo al régimen de dosificación de vancomicina recomendado por el Formulario Nacional Británico para Niños (15-20 mg/kg/dosis) (29).

Sosnin N, et al. manifiesta que la mediana de la dosis necesaria para alcanzar las concentraciones objetivo fue de 37 mg/kg/día. Por lo tanto, la dosis final requerida para alcanzar las concentraciones mínimas terapéuticas fue significativamente mayor que las recomendaciones de dosificación empíricas en neonatos cuyo CGA era de < 29 semanas y CGA de 29- ≤ 35 semanas, con dosis de 2 y 1,5 veces la recomendación de dosificación empírica respectivamente requerida para alcanzar las concentraciones objetivo (11).

Por otro lado, Liang X no apoya la idea de que el uso de una concentración mínima de 15-20 mg/L en infecciones complicadas por SARM mejoraría los resultados clínicos en la población china, indicó que $> 90\%$ de los pacientes podían alcanzar el AUC_{24h}/CMI ≥ 400 dentro de la concentración mínima de 10-15 mg/L, además de que estudios previos coinciden en que una concentración mínima superior a 15 mg/L es un factor de riesgo independiente de nefrotoxicidad (12).

Sin embargo, no hay muchos estudios que analicen si estas recomendaciones de dosificación son apropiadas para alcanzar las concentraciones mínimas terapéuticas, la mayoría se basa en su experiencia en la administración de vancomicina en la unidad de cuidados intensivos neonatal (13).

P3: ¿Cómo difieren las concentraciones plasmáticas de vancomicina entre la administración entre los dos métodos de infusión en la sepsis neonatal?

Hurst L, et al. comparte su experiencia con CIV en más de 200 pacientes, la dosis de CIV requerida para alcanzar el objetivo de CSV de 10 a 15 $\mu\text{g/ml}$ fue mayor en neonatos que requirieron 48,4 mg/kg al día y no se observaron reacciones relacionadas con la perfusión ni extravasaciones durante la CIV (15).

Lograr una CSV terapéutica en la IIV es un desafío en los pacientes pediátricos debido a su mayor aclaramiento renal, como lo demostraron los pacientes que requirieron la transición a la terapia con CIV debido a la incapacidad de la IIV para dar lugar a una CSV objetivo (19).

P4: ¿Cuál es la efectividad de la administración de vancomicina por infusión continua y por infusión intermitente en sepsis neonatal?

En comparación con el ensayo controlado aleatorizado multicéntrico en 2 unidades neonatales, la proporción de lactantes que alcanzaron las concentraciones objetivo en la muestra tomada después de al menos 2 dosis, e inmediatamente antes de la tercera o posterior dosis, según las pautas locales, fue mayor para la CIV en comparación con la IIV (85% frente 41%). Se demostró que se requiere menos ajustes de dosis y la dosis media diaria requerida para alcanzar las concentraciones objetivo fue menor con la CIV en comparación con la IIV (16).

Weng H, et al. explica que la adquisición más rápida de las concentraciones objetivo mediante la infusión continua, no pudieron demostrar una mejora microbiológica o clínica (20). Los pacientes tratados con CIV necesitan menos muestras de sangre durante el tratamiento para monitorear las SCV, esto es crucial para los bebés prematuros porque las muestras de sangre innecesarias pueden causar anemia y requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos (29).

La mayoría de la literatura encontrada sugiere el uso de CIV en pacientes que no lograron SVC terapéuticas o los resultados clínicos deseados con IIV (15,16,22). No obstante, no existe un modelo de predicción que pueda identificar a dichos pacientes con anticipación, lo que podría resultar en la pérdida de días cruciales de terapia con regímenes IIV subóptimos, la demora en optimizar las SCV terapéuticas puede resultar en un fracaso del tratamiento (30).

Esta revisión sistemática indica que aún no hay pruebas que respalden el uso de CIV en pediatría. Debido a su rápido desarrollo y un aumento de la depuración renal, los niños experimentan cambios fisiológicos significativos, lo que hace que sea más difícil ajustar la monitorización terapéutica de la vancomicina en niños que en adultos. Se requieren más

estudios prospectivos, aleatorios y controlados para comparar IIV con CIV en términos de eficacia clínica, seguridad y resultados a largo plazo.

CONCLUSIONES

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas inespecíficos derivados de la presencia de microorganismos patógenos como bacterias, virus y hongos, en la sangre en el primer mes de vida. La sepsis de inicio temprano se presenta en las primeras 72 h de vida y la que ocurre más allá de las 72 h se define como sepsis de inicio tardío. Un factor de riesgo significativo es la inmadurez transitoria del sistema inmunológico neonatal.

La vancomicina se ha administrado históricamente mediante infusión intermitente a intervalos regulares, con dosis ajustadas según las concentraciones séricas mínimas de vancomicina (SVC), para los niños con infecciones graves por MRSA. La infusión continua consiste en administrar un antibiótico durante un período de tiempo de 24 horas, por otro lado, la infusión prolongada generalmente se realiza entre 3-4 horas, mientras que la infusión intermitente en bolo dura alrededor 30-60 minutos. En teoría, la infusión continua puede lograr y mantener valores más altos de la concentración mínima inhibitoria (CMI), en tanto que la infusión intermitente provoca concentraciones pico altas innecesarias seguido de una caída de las concentraciones por debajo de la CMI, lo que conduce a un logro subóptimo de los objetivos séricos.

La administración de vancomicina por infusión continua en neonatos con sepsis, tienen un interés práctico y farmacocinético. La CIV se presenta como un método eficaz para lograr una CSV terapéutica en pacientes pediátricos y proporciona una alternativa a las dosis crecientes de terapia con IIV para aquellos que no pueden alcanzar su CSV objetivo.

Dentro de los estudios analizados, se evidenció que existe una gran variabilidad en las concentraciones objetivos del fármaco y la dosis necesaria para lograr aquello, sin embargo, observamos que está presente un patrón de experiencias de acuerdo con que las concentraciones objetivo para la vancomicina suelen estar en el rango de 10-20 mg/L y las dosis necesarias 35-50 mg/kg/día. La dosis, la frecuencia y la velocidad de eliminación del fármaco del cuerpo son factores que influyen en cómo se obtienen estas concentraciones.

El uso de un modelo farmacocinético individualizado o una pauta de dosificación que tenga en cuenta los niveles de creatinina sérica (SCR) puede ayudar a anticipar la variabilidad interindividual en los neonatos y parece ser más apropiado que una pauta de dosificación simplificada. La TDM sigue siendo necesaria, a pesar de un régimen de dosificación adaptado al paciente.

Al determinar el rango de concentraciones séricas objetivo y las dosis correspondientes de vancomicina para neonatos, nuestra investigación destaca la importancia de tener en cuenta la variabilidad individual. Recomendamos a los profesionales de la salud que implementen estos hallazgos en su práctica clínica, ajustando las dosis para cada paciente de manera personalizada. Asimismo, recomendamos que futuras investigaciones se centren en la eficacia del fármaco y el método de infusión para optimizar aún más el tratamiento y garantizar los mejores resultados clínicos posibles.

Luego de analizar todos los estudios llegamos a la conclusión que existe evidencia limitada que establezca la superioridad de CIV sobre IIV en eficacia clínica y seguridad para justificar su adopción como método estándar para pacientes pediátricos. Se necesitan más estudios en el futuro que demuestren su seguridad sobre neonatos y consensos sobre el régimen de dosificación individualizadas en el paciente teniendo en cuenta el peso, la edad gestacional (AG), la edad postnatal (PNA) y el nivel de SCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yadav P, Yadav S. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022;60(247):318-324.
2. Molloy J, Bearer F. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res.* 2022;91(2):267-269.
3. O'Sullivan C, Tsai H, Wu C, Boselli E, Hughes C, Padmanabhan D, et al. Machine learning applications on neonatal sepsis treatment: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):441.
4. Acheampong N, Tsiase A, Afriyie K, Amponsah K. Neonatal Sepsis in a Resource-Limited Setting: Causative Microorganisms and Antimicrobial Susceptibility Profile. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2022.
5. Weng H, Zhu Q, Duan F, Li L, Yang M, Wang N, et al. Vancomycin in neonatal sepsis: predictive performance of a Chinese neonatal population pharmacokinetic model and clinical efficacy evaluation. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(2):101-108.
6. Pham J. Challenges of Vancomycin Dosing and Therapeutic Monitoring in Neonates. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics.* 2020;25(6):476-484. (26)
7. Girand L. Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(3):198-214.
8. Chen J, Huang X, Bu S, Chen X, Zhou J, Liu X, et al. The relationship between vancomycin AUC/MIC and trough concentration, age, dose, renal function in Chinese critically ill pediatric patients. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(6).
9. Chung E, Seto W. Using population pharmacokinetics to optimize initial vancomycin dosing guidelines for neonates to treat sepsis caused by coagulase-negative staphylococcus. *Pharmacotherapy.* 2023;43(12):1262–76.
10. Hartman F, Orriëns B, Zwaag M, Poel T, Hoop M, Wildt N. External validation of model-based dosing guidelines for vancomycin, gentamicin, and tobramycin in

- critically ill neonates and children: A pragmatic two-center study. *Paediatr Drugs*. 2020;22(4):433–44.
11. Sosnin N, Curtis N, Cranswick N, Chiletti R, Gwee A. Vancomycin is commonly under-dosed in critically ill children and neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(11):2591–8.
 12. Liang X, Fan Y, Yang M, Zhang J, Wu J, Yu J, et al. A prospective multicenter clinical observational study on vancomycin efficiency and safety with therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*. 2018;67(2):S249–55.
 13. Tauzin M, Cohen R, Durrmeyer X, Dassieu G, Barre J, Caeymaex L. Continuous-infusion vancomycin in neonates: Assessment of a dosing regimen and therapeutic proposal. *Front Pediatr*. 2019;7.
 14. Hill F, Clements N, Turner A, Donà D, Lutsar I, Jacqz-Aigrain E, et al. Optimised versus standard dosing of vancomycin in infants with Gram-positive sepsis (NeoVanc): a multicentre, randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(1):49–59.
 15. Hurst L, Baumgartner C, MacBrayne E, Child J. Experience with continuous infusion vancomycin dosing in a large pediatric hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(2):174–9.
 16. 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.
 17. Chen Q, Wan J, Shen W, Lin W, Lin X, Huang Z, et al. Optimal exposure targets for vancomycin in the treatment of neonatal coagulase-negative *Staphylococcus* infection: A retrospective study based on electronic medical records. *Pediatr Neonatol*. 2022;63(3):247–54.
 18. Lee Y, Hung L, Shen M, Kao L, Hsieh S. Reappraisal of therapeutic vancomycin trough concentrations with empirical dosing in neonatal infections. *Pediatr Neonatol*. 2023;64(2):176–82.

19. Sette C, Mariani M, Grasselli L, Mesini A, Saffioti C, Russo C, et al. Real-life vancomycin therapeutic drug monitoring in coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal and pediatric intensive care unit: Are we underestimating augmented renal clearance? *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(11):1566.
20. Weng H, Zhu Q, Duan F, Li L, Yang M, Wang N, et al. Vancomycin in neonatal sepsis: predictive performance of a Chinese neonatal population pharmacokinetic model and clinical efficacy evaluation. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2022;29(2):101–8.
21. Abouelkheir M, Almohaizeie A, Almutairi A, Almuhsen S, Alqahtani S, Alsultan A. Evaluation of vancomycin individualized model-based dosing approach in neonates. *Pediatr Neonatol*. 2023;64(3):327–34.
22. Mejías M, Alonso M, Gutiérrez A, Herrera L, Gil B, Jiménez F, et al. Association between vancomycin pharmacokinetic parameters and clinical and microbiological efficacy in a cohort of neonatal patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(11).
23. Bruns N, Dohna-Schwake C. Antibiotics in critically ill children—a narrative review on different aspects of a rational approach. *Pediatr Res*. 2022; 91:440–446.
24. Procianoy R, Silveira R. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:80–86.
25. Burch R, von Arx L, Hasse B, Neumeier V. Extended infusion of beta-lactams and glycopeptides: A New Era in pediatric care? A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(2):164.
26. Gatti M, Pea F. Continuous versus intermittent infusion of antibiotics in Gram-negative multidrug-resistant infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2021; 34(6):p 737-747.
27. Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, Nisse YE, Beiler B, Polo C, Ayari G, Sacrez M, Demoré B, Charmillon A. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):458.

28. Rybak J, Le J, Lodise P, Levine P, Bradley S, 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.
29. Comité del Formulario Pediátrico. Formulario nacional británico para niños. Londres: BMJ Group y Pharmaceutical Press; 2023.
30. Moreno M, Trueba M, Hidalgo L, Valdivia A, Navarro V. Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Vancomycin in Children: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):912.

ANEXOS

Nº	Base de Datos	Autor	Año	País	Tipo de artículo
1.	PubMed	Chen J, et al.	2021	Shanghái	Cohorte retrospectivo
2.	PubMed	Chung E, Seto W.	2023	Canadá	Cohorte retrospectivo
3.	PubMed	Hartman F, et al.	2020	Países Bajos	Cohorte retrospectivo
4.	PubMed	Sosnin N, et al.	2019	Australia	Cohorte retrospectivo
5.	PubMed	Liang X, et al.	2018	China	Observacional prospectivo, abierto y multicéntrico
6.	PubMed	Tauzin M, et al.	2019	Francia	Cohorte retrospectivo
7.	PubMed	Hill F, et al.	2022	Italia	Ensayo abierto, multicéntrico.
8.	PubMed	Hurst L, et al.	2019	Estados Unidos	Cohorte retrospectivo
9.	PubMed	Gwee A, et al.	2019	Australia	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico
10.	PubMed	Chen Q, et al.	2022	China	Cohorte retrospectivo
11.	Scopus	Lee Y, et al.	2023	Taiwán	Cohorte retrospectivo
12.	Science Direct	Sette C, et al.	2023	Italia	Cohorte retrospectivo
13.	Science Direct	Weng H, et al.	2022	China	Cohorte retrospectivo
14.	Web of Science	Abouelkheir M, et al.	2023	Arabia Saudí	Cohorte retrospectivo
15.	Web of Science	Mejías M, et al.	2022	España	Observacional prospectivo unicéntrico

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Alba Meiyi Uchubanda Azu portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1207174572**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Administración de vancomicina por infusión continua vs infusión intermitente en sepsis neonatal: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de Agosto de 2024

F: 

Alba Meiyi Uchubanda Azu
C.I. 1207174572