



# SEIP

Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica

Agosto 2025

## Grupo de Trabajo de infecciones bacterianas

### Revisor

Cristina Calvo Rey

### Referencia del artículo

Gérard R, Pauquet E, Ros B, Lehours P, Renesme L. **Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions for Coagulase-negative Staphylococcus Bacteremia in Neonates: A Propensity-matched Cohort Study.** *Pediatr Infect Dis J.* 2025 Feb 1;44(2):131-135. doi: 10.1097/INF.0000000000004538. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39259856.

### Resumen estructurado

**Objetivo:** Los estafilococos coagulasa negativos (CONS) son una causa importante de sepsis neonatal de inicio tardío, especialmente en prematuros, con alta morbilidad y mortalidad. Si bien la vancomicina es el tratamiento de primera línea para estas infecciones, la administración óptima en neonatos sigue siendo incierta.

El objetivo fue comparar los resultados de neonatos con bacteriemia por CONS tratados con infusión continua ajustada (CIV) frente a infusión intermitente estándar (IIV) de vancomicina.

#### **Diseño:**

Estudio retrospectivo realizado de febrero de 2018 a noviembre de 2023 en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario de Burdeos. Del registro del laboratorio de bacteriología, se incluyeron todos los neonatos con bacteriemia por CONS que recibieron vancomicina con monitorización farmacológica tras al menos 24 horas de tratamiento. La bacteriemia por CONS se definió como un hemocultivo positivo en las 24 horas siguientes. La eficacia del tratamiento se controló mediante un hemocultivo repetido tras al menos 48 horas de tratamiento.

#### **Administración de vancomicina**

El protocolo local inicial para la administración de vancomicina se basó en la administración intravenosa (IIV), con una infusión intermitente con una dosis única de 15 mg/kg, cuyo intervalo variaba según la edad gestacional y la edad posnatal (Tabla, Contenido digital suplementario 1, <http://links.lww.com/INF/F697>).

Desde febrero de 2021, se implementó un nuevo protocolo de vancomicina con infusión continua en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Este protocolo incluía una calculadora de dosificación de vancomicina basada en un modelo, desarrollada a partir del estudio farmacocinético poblacional francés de Zhao et al.<sup>17</sup>. Se calculó una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento a partir del peso al nacer, el peso actual, la edad posnatal y la creatinina sérica (Tabla, Contenido digital suplementario 1, <http://links.lww.com/INF/F697>).

Se eligió una concentración objetivo de 20 mg/L para la concentración sérica de vancomicina.

**Supplemental Digital Content 1. Vancomycin dosage regimen of intermittent and continuous infusion**

**Intermittent infusion**

Unit dose of 15 mg/kg administered at the following intervals:

Gestational age (weeks)	Postnatal age (days)	Dose interval (hours)
<28	<15	18
	≥15	12
28-34	<15	12
	≥15	8
35-42	<8	12
	≥8	8

**Continuous infusion (see reference 17)**

Loading dose = Target concentration x Volume of distribution

Maintenance dose = Target concentration x Clearance x 24 h

Volume of distribution = 0.791 x (current weight/1416)<sup>0.898</sup>

Clearance = 0.0571 x (current weight/1416)<sup>0.513</sup> x (birth weight/1010)<sup>0.599</sup> x [1 + 0.282 x (Postnatal age/17)] x [1/(serum creatinine/42)<sup>0.525</sup>]

**Objetivo primario:**

- El criterio de valoración principal fue el fracaso del tratamiento, monitorizado mediante un hemocultivo repetido. El fracaso del tratamiento se definió como la persistencia de un hemocultivo positivo para el mismo microorganismo después de al menos 48 horas de tratamiento con vancomicina.

**Objetivos secundarios:**

- El criterio de valoración secundario fue alcanzar un nivel de vancomicina dentro del rango terapéutico en la primera medición.
- Para la IIV, la concentración sérica recomendada de vancomicina fue de 10 a 20 mg/L al medir la concentración mínima. La medición se realizó inmediatamente antes de una dosis al menos 24 horas después del inicio del tratamiento. En el contexto de una infusión continua, la

concentración sérica de vancomicina se midió en cualquier momento después de al menos 24 horas de tratamiento. Un nivel >16,6 mg/L se consideró óptimo, ya que corresponde a un AUC >400 mg h/L.

- La toxicidad renal se evaluó mediante mediciones al inicio del tratamiento con vancomicina y 48 horas después, como parte del protocolo. La insuficiencia renal aguda se definió como un aumento de 1,5 veces y/o 26,5 µmol/L en los niveles de creatinina en 48 horas.

### **Estadística:**

El análisis principal consistió en el emparejamiento por puntaje de propensión (propensity score).

El puntaje de propensión se calculó mediante un modelo de regresión logística multivariable para establecer la probabilidad de cada paciente de recibir CIV según las características basales seleccionadas. Se utilizó un conjunto de 9 variables [sexo, edad gestacional, edad gestacional corregida, edad posnatal, peso al nacer, nivel de proteína C reactiva (PCR), ventilación invasiva, agente vasopresor y aminoglucósido] para generar el puntaje de propensión.

Los pacientes que recibieron CIV se emparejaron con los que recibieron IIV. Se realizaron dos análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de los hallazgos del estudio.

### **Resultados:**

Durante el período de estudio, 110 neonatos fueron elegibles. De ellos, 29 del grupo CIV y 47 del grupo IIV fueron emparejados según la puntuación de propensión. Los grupos de tratamiento difirieron en varias características basales, pero tras el emparejamiento, el equilibrio fue satisfactorio. Se pudieron emparejar un total de 76. Tras el emparejamiento los dos grupos difieren únicamente en la CMI media de los gérmenes implicados: 1,10 mg/L en el grupo CIV frente a 1,39 mg/L en el grupo IIV (P = 0,033).

**Resultados principales:** Tras el emparejamiento, el grupo CIV presentó tasas de fracaso del tratamiento significativamente menores [5/29 (17%) frente a 26/47 (44%); p = 0,014] y una mayor tasa de alcanzar niveles terapéuticos de vancomicina a las 24 horas [20/29 (69%) frente a 26/47 (44%); p = 0,002] en comparación con el grupo IIV.

Con CIV, el nivel objetivo de vancomicina se alcanzó en la primera medición con mayor frecuencia que con IIV [20/29 (69%) frente a 26/47 (44%); diferencia de riesgo absoluto: 0,54 (IC del 95%: 0,19 a 0,74); OR: 4,7 (IC del 95%: 1,75 a 12,85); p = 0,002]. La concentración sérica media de vancomicina fue de 19,1 mg/L en el grupo CIV y de 14,7 mg/L en el grupo IIV. No hubo diferencias en la tasa de insuficiencia renal aguda [1/29 (3%) frente a 3/47 (6%); diferencia de riesgo absoluto: -0,03 (IC del 95%: -0,14 a 0,07); OR, 0,52 (IC del 95%, 0,05 a 5,29); P = 0,978].

### **Conclusiones de los autores:**

En neonatos con bacteriemia por CONS, la CIV se asoció con una menor tasa de fracaso del tratamiento (definido por un hemocultivo positivo repetido 48 horas después de la introducción de vancomicina) en comparación con la IIV estándar, sin aumento de la toxicidad renal. La interpretación del estudio está limitada por el diseño observacional.

### **Limitaciones:**

1. Este estudio presenta varias limitaciones. La principal reside en que la CMI media de CONS fue mayor en el grupo IIV, si bien estuvo lejos del punto de corte de EUCAST ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)) que define la resistencia a vancomicina (4 mg/L). Algunos estudios realizados en adultos

parece que sugieren que pequeñas diferencias en la CMI no se asocian con diferencias clínicas en supervivencia o duración de la bacteriemia por lo que podría no ser relevante.

2. La vancomicina se reconstituyó en la unidad de cuidados intensivos neonatales y no en una unidad centralizada para la preparación de mezclas intravenosas. Por lo tanto, no se controló la concentración antes de la administración.
3. Obtener acceso intravenoso en neonatos prematuros es un desafío por lo que los autores reconocen que el cambio de catéter solo se realiza cuando la bacteriemia persiste a pesar de optimizar la dosis de vancomicina, si corresponde, y de la terapia antibiótica combinada. Estos datos no fueron recopilados y solo se estudiaron las primeras 48 horas hasta el hemocultivo de seguimiento. Por lo tanto tampoco hay datos de mortalidad o pronóstico.
4. Se trata de un estudio retrospectivo. Si bien el uso del índice de propensión limita los sesgos asociados con el diseño retrospectivo, no podemos descartar la posibilidad de que existan variables de confusión no consideradas.
5. Un total de 34 pacientes no se pudieron emparejar y el grupo de IIV fue de mayor edad y peso.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Fuente de financiación:** No se indica financiación.

## Comentarios del revisor:

**1. Justificación:** Las infecciones por CONS en unidades neonatales son un verdadero problema agravado por la dificultad existente para la canalización de vías y la retirada de las mismas especialmente en prematuros de muy bajo peso. El tratamiento con vancomicina a menudo no es satisfactorio y no se alcanzan niveles adecuados obligando a cambiar el tratamiento o realizar tratamientos combinados. Las opciones terapéuticas incluyen el paso a antibióticos de mayor espectro como linezolid o daptomicina, por lo que una optimización del tratamiento con vancomicina puede ser muy relevante en estas unidades.

**2. Validez o rigor científico:** Este estudio tiene un buen rigor científico, dado el diseño de emulación de ensayo clínico, el control de sesgos y factores de confusión mediante la realización de un "Propensity score". No obstante, es un estudio relativamente pequeño y con algunos problemas metodológicos que no se pudieron salvar íntegramente con el análisis estadístico, realizado en dos momentos diferentes por un cambio de protocolo. Aunque los autores comentan que fue el único cambio esto podría no ser del todo cierto.

**3. Interés o importancia clínica:** Los datos de este estudio aún con sus limitaciones ofrecen una opción terapéutica, reproducible y que puede ser de gran utilidad en la práctica clínica. Aunque desde luego sería de interés tener estudios prospectivos, randomizados, bien diseñados, parece que la administración en infusión continua podría ser una herramienta útil si las dosis intermitentes fracasan, como tratamiento secuencial. Por si fuera poco, un desafío del uso de CIV es la posible incompatibilidad con otros medicamentos intravenosos, como ciertos betalactámicos, especialmente cuando la vía venosa central tiene una sola luz.

Otra cosa es que se pueda emplear de manera sistemática, para lo que seguramente serían necesarios más datos.