

USO EMPÍRICO DE VANCOMICINA EN NEONATOS. RIESGOS MAYORES A VENTAJAS.

Empirical use of vancomycin in neonates. Risks greater than benefits.

Víctor Garay Gutiérrez^(a).

Resumen

Vancomicina es un antibiótico prescrito en unidades de cuidado intensivo neonatal con frecuencia. Su uso empírico ha sido evaluado comparándolo con sus riesgos. Siendo los riesgos mayores a los beneficios es importante reservar su uso para infecciones resistentes documentadas en neonatos e infecciones nosocomiales severas.

Palabras clave: Vancomicina, neonatos. **Keywords:** Vancomycin, neonates

SUMMARY

Vancomycin is a frequently prescribed antimicrobial drug in neonatal intensive care units. Its empiric use has been evaluated by comparing its risks. Being the risks greater than the benefits it is important to preserve its use for resistant bacterial infection in neonates and nosocomial severe infections.

INTRODUCCIÓN

Vancomicina es un fármaco disponible mundialmente, usado en población adulta, pediátrica y neonatal. Se administra en neonatos con infecciones severas por estafilococos resistentes a otros antibióticos y en infecciones con potencial riesgo de vida que no pueden ser tratados con otras drogas menos tóxicas⁽¹⁾. Se estima que la duración del tratamiento debe ser 10 días, pero depende de la evolución clínica.

Vancomicina se usa para sepsis de inicio tardío por infecciones estafilocócicas desde los años 1950, cuando las cepas de estafilococos desarrollaron resistencia a penicilinas. Hoy, debido a la incidencia de sepsis de inicio tardío por *Staphylococcus coagulasa negativo* (CoNS), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) y *Enterococcus* incrementadas, Vancomicina es considerada la primera elección como terapéutica en neonatos con sospecha y/o infección confirmada por Gram positivos^(1, 2, 3).

Datos locales sobre sepsis bacteriana en neonatos reportan como los aislamientos más frecuentes a *Staphylococcus coagulasa negativo*, y *Staphylococcus aureus*; ambos con altas tasas de resistencia a oxacilina (90 y 66,6%, respectivamente); infecciones adquiridas en la

comunidad por *Staphylococcus aureus* tienen tasas de resistencia del 62%^(54,55).

Sin embargo no debemos dejar de tener en cuenta que para el tratamiento de sospecha de sepsis de inicio tardío una buena elección es una penicilina anti-estafilocócica (oxacilina, flucloxacilina) junto con un aminoglucósido; la elección de vancomicina puede reservarse a casos microbiológicamente demostrado de MRSA o CoNS^(2, 4, 5).

El uso de vancomicina como terapia empírica es una práctica difundida, sin embargo evaluaremos los riesgos en términos de toxicidad, de cambios en el perfil microbiológico y de resistencia de las bacterias de las unidades de cuidados intensivos, y de la pertinencia de alternativas terapéuticas a la vancomicina para terapia empírica, reservándola como elección para infecciones por CoNS y/o MRSA así como de *Enterococcus faecium*.

Por tal motivo, consideramos importante evaluar los beneficios frente a los riesgos del uso empírico de vancomicina, práctica frecuente en hospitales de nuestro país.

Beneficios dependen del uso y dosis correctas.

La monitorización de niveles séricos de vancomicina pueden hacerse estimando los niveles pico, tomados 30 minutos luego del término de la infusión y niveles valle medidos antes de siguiente dosis a partir del tercer día de tratamiento. No existe clara evidencia que justifique la determinación de concentraciones pico⁽⁵³⁾.

Los niveles terapéuticos de vancomicina son de 10 a 20 mg/L. La dosis sugerida es 10 a 20 mg/

^(a) Neonatólogo del Hospital Alberto Sabogal Sologuren EsSalud

kg. Los intervalos de administración dependen del peso y edad gestacional. Recientes evaluaciones con monitorización de los niveles valle adecuados se han logrado con dosis de 12.5 mg/kg, mayores a las recomendadas en NEOFAX^(6, 7, 8).

La actividad bactericida de vancomicina es independiente de concentración pico, con el área bajo la curva (AUC) dividido entre la concentración inhibitoria mínima (MIC) como el factor farmacodinámico predictivo de eficacia (V). Algunos estudios farmacodinámicos muestran que mantener el área bajo la curva sobre el MIC (AUC₂₄/MIC) de 400 o 125 está asociado con un chance mayor de tratar neumonía por *Staphylococcus aureus* o infecciones por *Enterococcus faecium* respectivamente. Cuando el AUC₂₄/MIC se incrementa, el paciente puede necesitar estar expuesto a mayores concentraciones de vancomicina^(9, 10, 43, 45).

Si los niveles valle de vancomicina en neonatos no alcanzaron los niveles de 10 mg/L, existe pues la urgente necesidad de validar prospectivamente regímenes de vancomicina⁽¹¹⁾. Una estrategia sería desarrollar el uso optimizado en términos de dosis, modo de administración y duración basados en edad signos clínicos y grado de ionización (PK) de la droga^(1, 44).

El uso de vancomicina a dosis de 20-40 mg/kg/día, fueron efectivas en neonatos de diferentes edades gestacionales. La infusión continua fue efectiva en 13 estudios con concentraciones de 3 a 37.6 mg/L^(12, 13, 14). La misma tendencia a dosis del rango mencionado aun considerando si se encuentra en estado crítico, no crítico, e infusión continua si lo consideran necesario^(48, 49). Las concentraciones séricas adecuadas se relacionan mejor con la dosis calculada por mg/kg/día que con mg/m²/día⁽⁵⁰⁾.

Riesgos por uso empírico amplio.

El consumo de vancomicina por unidades neonatales no es raro. En un survey en Australia sobre antibióticos usados en Unidades Neonatales se evidenció que penicilina y gentamicina fueron los antibióticos más usados. El tercer medicamento más comúnmente prescrito fue vancomicina⁽¹⁵⁾. En el estudio de Narayan, el uso de antibióticos fue mayor en los neonatos con bajo peso al nacer, prematuridad y sexo masculino⁽¹⁶⁾.

La profilaxis con vancomicina a través de catéteres redujo significativamente la incidencia de infecciones por gérmenes gram positivos a

pesar de la presencia de factores de riesgo⁽²¹⁾. Sin embargo la terapia empírica con vancomicina mas allá de las 48 a 72 horas prescrita con frecuencia no ha demostrado reducción de mortalidad^(22, 23).

Esta observación se repite en nuestro país. Entre los meses de Enero 2014 y Diciembre 2015 según datos del Servicio de Farmacia del Hospital Alberto Sabogal se consumieron 775 ampollas de vancomicina. (Fig. 1).

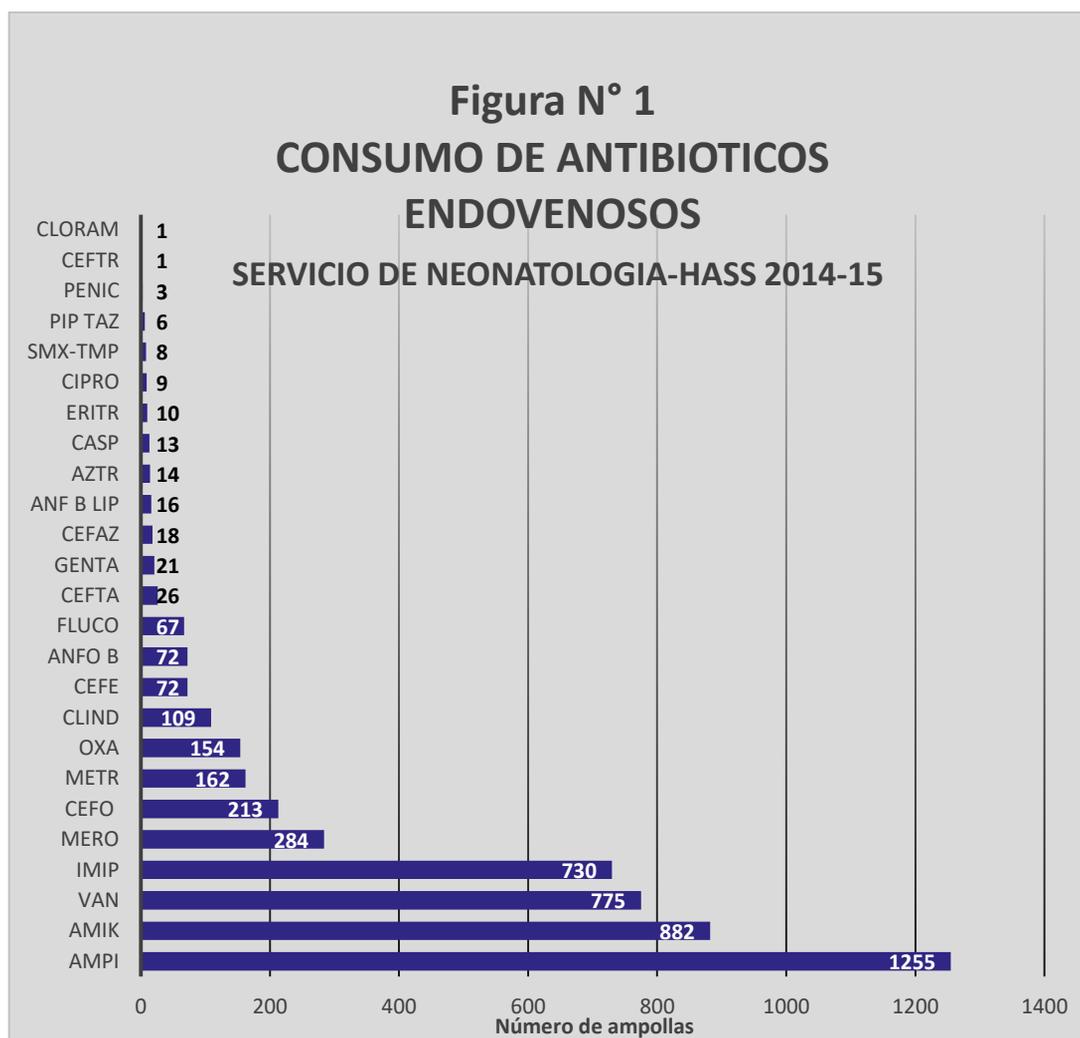
Riesgos de toxicidad.

Las dosis actuales de vancomicina pueden resultar en niveles sub terapéuticos en una gran proporción de pacientes. Se han propuesto dosis diarias más altas pero conllevan la posibilidad de incrementar la toxicidad. La nefrotoxicidad ocurre en 1-9% de neonatos que reciben actualmente las dosis recomendadas. La incidencia es más alta en aquellos que usan fármacos nefrotóxicos concomitantes. La ototoxicidad relacionada a vancomicina es rara en pacientes de toda edad. La relación exposición y toxicidad de vancomicina no está aun suficientemente clara en neonatos⁽¹⁷⁾.

La toxicidad relacionada a la vancomicina ha sido reportada con frecuencia. Las reacciones adversas relacionadas a la infusión han disminuido enormemente con la remoción de impurezas de las preparaciones iniciales. Estudios de vancomicina en neonatos han detectado nefrotoxicidad; algunos estudios encontraron una elevación reversible de la creatinina sérica. Las reacciones no relacionadas a concentraciones pico de 40 mg/L o concentraciones valle de 10 mg/L⁽¹²⁾. Aunque el estudio de Cooke et al, mostró beneficio de la profilaxis con dosis bajas de vancomicina, esta práctica no se ha recomendado⁽¹⁸⁾. Hay una baja incidencia de falla renal aguda en neonatos que reciben vancomicina, sin embargo hay correlación positiva entre concentraciones valle de vancomicina y el incremento de creatinina sérica⁽⁵²⁾.

Los neonatos a término están en alto riesgo de insuficiencia renal aguda cuando son tratados con aminoglucósidos en combinación con diuréticos o fármacos nefrotóxicos por más de 4.5 días⁽¹⁹⁾.

La frecuencia no es alta a juzgar por reportes anteriores y comparaciones de pacientes que reciben vancomicina más gentamicina versus sólo gentamicina⁽²⁰⁾.



Riesgos en microbiota y resistencia bacteriana.

La exposición a antibióticos de amplio espectro ha sido asociada con la emergencia de candidiasis invasiva. En una cohorte de 3,702 EBPN, el uso previo de cefalosporinas de tercera generación o carbapenemes estuvo asociado con el aumento de riesgo de candidiasis invasiva (OR 2.2, 95% CI 1.4-3.3). La incidencia de candidiasis en centros varios estuvo entre 2.4% a 20.2% y se correlacionó con el número de días de tratamiento de amplio espectro por neonato con cultivos estériles durante hospitalización^(2,24).

La administración de antibióticos más de 48 horas en prematuros de muy bajo peso al nacer sin infección documentada aumenta el riesgo de bronco displasia pulmonar y de colonización del tubo endotraqueal⁽²⁵⁾.

Debemos tener presente que el desarrollo de la microbiota intestinal en prematuros es afectada

por uso perinatal de antibióticos con efectos potenciales en la evolución de su salud⁽⁴²⁾.

En el estudio de Somily et al. durante 4 meses admitieron 118 neonatos a NICU. De ellos 24 (20.3%) tuvieron peso menor a 1,500 gramos, 70 (59.3%) fueron menores de 37 semanas, 70 (59.3%) nacidos por cesárea y 27 (22.9%) recibieron ventilación mecánica. Ninguno fue referido. Durante 2,265 días/persona de seguimiento hubieron 4 infectados (1 con hemocultivo positivo y 3 con infección pulmonar diagnosticado con aspirado traqueal); además 8 (6.8%) colonizados por *Klebsiella pneumoniae* (Kp) productora de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) (en aspirado traqueal). La densidad de incidencia de infección o colonización por BLEE Kp fue de 5.3 por 1,000 día/persona. La media de duración de hospitalización fue de 37.5 (rango, 6-93) días.

El análisis univariado reveló que entre los 14 neonatos que fueron tratados con vancomicina, 9

(64.3%) desarrollaron infección o colonización por ESBL Kp, versus 3 de 104 neonatos que no fueron tratados con vancomicina (2.9%) fueron afectados con una densidad de incidencia de 4.22 (95% [CI]: 1.47-5.15)⁽²⁶⁾.

Se han reportado brotes de *Enterococcus* resistente a Vancomicina (VRE) en unidades de cuidado intensivo neonatal^(27, 28, 46,47). La colonización por VRE se detectó en 200 neonatos de 1671 (12%) ingresos a UCI neonatal del Hospital Universitario de Estambul, en un periodo de 5 años. De ellos, 6 desarrollaron infección sistémica por VRE (3%) en los 3 a 58 días siguientes (media de 9 días). Entre los factores de riesgo determinados para la infección se encontraron estancia mayor 130 días, enterocolitis necrotizante, cirugía, drenaje ventricular externo, uso de anfotericina y uso de vancomicina después de la detección de la colonización por VRE. La mortalidad fue alta en los infectados por VRE. Para los autores es esencial un uso racional de antibióticos para el control de la colonización y de las infecciones resultantes⁽²⁹⁾. La cifra de infección puede ser comparable a la de infección en 1.5% de pacientes pediátricos oncológicos inmunosuprimidos⁽³⁰⁾. Son de suma importancia las medidas de control de colonización⁽³¹⁾.

Los probióticos y la exposición a vancomicina fueron factores asociados a mayor riesgo de colonización por VRE en el estudio de Topcuoglu en Turquía⁽³²⁾.

Tanto como una alta prevalencia de colonización por VRE así como el uso de antibióticos promueven la transmisión de VRE durante el periodo de estudio en un hospital de Grecia; la adherencia a medidas de control de infecciones y políticas de uso racional de antibióticos tiene suma importancia⁽³³⁾.

Las infecciones por *Staphylococcus* sensible a metilina que muestran altos MIC a vancomicina y daptomicina tienen una frecuencia mayor de tromboflebitis séptica asociada a catéter. La vancomicina empírica es un factor que promueve el desarrollo de resistencia y de MICs altos aun en cepas susceptibles a metilina⁽³⁴⁾. Es recomendable por esta razón limitar el uso de Vancomicina en tratamiento empírico.

Otra consecuencia del uso empírico de vancomicina es la emergencia de cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativo resistentes. Butin et al. presentaron 83 pacientes de 229 (36.2%) que tuvieron cultivo positivo en heces de *S. capitis* y

(12.2%) desarrollaron sepsis de inicio tardío por *S. capitis* durante su hospitalización. Entre los factores de riesgo se encontró el uso previo de vancomicina y particularmente en neonatos de bajo peso al nacer⁽⁵¹⁾. En nuestro Hospital también recientemente se ha diagnosticado endocarditis neonatal por *Staphylococcus* coagulasa negativo resistente a vancomicina. Por ello, el uso de vancomicina en neonatos debe ser optimizado a la brevedad para limitar la selección de cepas no susceptibles a vancomicina.

Alternativas para terapia empírica de sepsis tardía. La modificación del régimen empírico de antibiótico para sepsis de inicio tardío usando oxacilina mostró una disminución significativa de infecciones por *Staphylococcus aureus*, así como la reducción de la frecuencia o compromiso de órganos mayores por este microorganismo como con el inicio empírico de vancomicina. Como resultado, oxacilina puede ser considerada como un tratamiento efectivo para sepsis de inicio tardío, haciendo lo posible para evitar antibióticos de amplio espectro⁽³⁵⁾.

Esta observación realizada también en Chile, considera que es de suma importancia considerar a la oxacilina y cloxacilina como fármacos de primera línea de tratamiento para el tratamiento empírico de sepsis tardía en lugar de vancomicina⁽³⁶⁾. En recién nacidos con sepsis nosocomial confirmada o altamente probable, la cefazolina no fue inferior a la vancomicina en el logro de un resultado clínico adecuado⁽³⁷⁾.

En infecciones de inicio tardío, la combinación de oxacilina más un aminoglucósido es ampliamente recomendado. Sin embargo, vancomicina más ceftazidime (\pm un aminoglucósido para los primeros 2 a 3 días) puede ser una mejor elección. Teicoplanina puede ser un sustituto de vancomicina. La indicación inicial debería siempre modificarse con el conocimiento de la epidemiología bacteriana local. Después de recibir los resultados microbiológicos, el tratamiento debería ser cambiado a antibióticos de menor espectro si se identifica un organismo, y debería suspenderse si los cultivos son negativos y el neonato se encuentra en buena condición⁽³⁸⁾.

Consideraciones para uso racional de antibióticos

La monitorización y el uso juicioso de antibióticos solo cuando están indicados pueden conducir a una disminución de uso empírico de antibiótico y mejor evolución^(39,40).

TABLA N° 1
RETOS PARA OPTIMIZAR LA EVALUACION Y EL USO DE ANTIBIOTICOS EN NEONATOS

1	Entender la farmacología neonatal
2	Comprender las características específicas de la sepsis neonatal
3	Entender la farmacodinámica de antibióticos
4	Elegir la dosis correcta
5	Elegir la terapia empírica correcta y el horario de administración
6	Promover la Monitorización de las drogas
7	Promover la evaluación de los fármacos en neonatos
8	Como predecir la toxicidad
9	Desarrollar formulaciones adaptadas

(Modificado ref. 39,40)

Un “Stewardship” de antibióticos ha demostrado poder reducir uso de antimicrobianos, reducción de costos y errores en la prescripción sin aparente impacto negativo en la seguridad del paciente⁽⁴¹⁾.

Es crucial que reconsideremos que el uso empírico de vancomicina presenta riesgos para los neonatos que pueden superar su beneficio si mantenemos su uso amplio; la optimización limitando su empleo

a casos microbiológicamente demostrados, a dosis que mejoren sus tasas de éxito, con adecuada monitorización de efectos adversos permiten mejorar el pronóstico de nuestros pacientes sin promover emergencia de cepas resistentes en nuestra unidades de cuidado intensivo neonatal y complicaciones inherentes al uso de antibióticos en prematuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- How to use Vancomycin optimally in neonates: remaining questions. E Jacqz-Aigrain. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015; 8(5), 635–648.
- Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit Tzialla et al. *Italian Journal of Pediatrics* (2015) 41:27.
- Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. Evelyne Jacqz-Aigrain et al. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 18 (2013) 28-34.
- Antibiotics and antifungals in neonatal intensive care units: a review. Fanos V. et al. *J Chemother.* 2007;19(1):5–20.
- Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. Kauffman D. et al. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):638–80.
- Protocol versus Nonprotocol Dosing of Vancomycin in Neonates: A Single Center Evaluation of Steady State Trough Levels. Schwartz M. et al. *Am J Perinatology* 2016 Jun;33(7):678-82.
- Achievement of Therapeutic Vancomycin Trough Serum Concentrations with Empiric Dosing in Neonatal Intensive Care Unit Patients. Theresa Ringenberg. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:742–747.
- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterials, Antifungals, and Antivirals Used Most Frequently in Neonates and Infants. Roberts J.K. *Clin Pharmacokinet* DOI 10.1007/s40262-014-0147-0.
- Chapter 10. Guidelines for the Monitoring of Vancomycin, Aminoglycosides and Certain Antibiotics Ronald W. McLawhon. In: *Therapeutic drug monitoring. Newer drugs and biomarkers.* p198-214. Elsevier. First Edition 2012.
- Association between Vancomycin Trough Concentration and Area under the Concentration-Time Curve in Neonates. Frymoyer A. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014; 58(11): 6454–6461.
- Prospective validation of neonatal vancomycin dosing regimens is urgently needed Vandendriessche A. et al. *Current Therapeutic Research* 76 (2014) 51–57.
- New dosing strategies for antibacterial agents in the neonate. M de Hoog et al. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2005) 10, 185-94.
- Vancomicina en perfusión continua, una nueva pauta posológica en las Unidades de Cuidados Intensivos. Fernandez A. et al. *Med Intensiva.* 2005;29(2):83-7.

- 14 Assessment of initial vancomycin dosing in neonates. Dersch-Mills D. et al. *Paediatr Child Health* 2014;19(6): e30-e34.
- 15 Australia-wide Point Prevalence Survey of Antimicrobial Prescribing in Neonatal Units How Much and How Good?. Joshua Osowicki et al. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e185–e190.
- 16 Antibiotic Use in Neonates of Birth-weight < 2000 G Surviving to Discharge. Shankar Narayan. *Med J Armed Forces India*. 2005;61:342-344.
- 17 Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. Lestnera J:M: et al. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:237–247.
- 18 Low-dose Vancomycin prophylaxis reduces coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in very low birth weight infants. R. W. I. Cooke, J. *Journal of Hospital Infection* (1997) 37, 297-303.
- 19 Acute kidney injury in neonatal intensive care: Medicines involved. Safina AJ et al. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 27 (2015) S9–S10.
- 20 A propensity-matched cohort study of vancomycin associated nephrotoxicity in neonates. Constance JE, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;0:F1–F8.
- 21 Low-dosage prophylactic vancomycin in central venous catheters for neonates. Ocete E. et al. *Early Human Development* 53 Suppl. (1998) S181–S186.
- 22 Epidemiological Evaluation of Blood Culture Patterns among Neonates Receiving Vancomycin. Yakub S. Y. et al.. *Indian J Microbiol* 2014; 54(4):389–395.
- 23 No Survival Benefit with Empirical Vancomycin Therapy for Coagulase-negative Staphylococcal Bloodstream Infections in Infants. Jessica E. Ericson. *Ped Inf Dis J* 2015 April ; 34(4): 371–375.
- 24 The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. Cotten CM et al. *Pediatrics*. 2006;118(2):717–22.
- 25 Prolonged Early Antibiotic Use and Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants Novitsky A. et al. *Am J Perinatol* 2015;32:43–48.
- 26 Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the neonatal intensive care unit: Does vancomycin play a role?. Somily Ali M. et al. *American Journal of Infection Control* 42 (2014) 277-82.
- 27 A Multidisciplinary Approach to Control a Cluster of Vancomycin resistant Enterococci in a Level III Neonatal Intensive Care Unit Dana L. Cole *American Journal of Infection Control* 42 (2014) S29-S166.
- 28 Vancomycin-Resistant Enterococci Therapeutic Challenges in the 21st Century. Miller William et al. *Infect Dis Clin N Am* 30 (2016) 415–439.
- 29 Vancomycin-resistant enterococci colonization in a neonatal intensive care unit: who will be infected? Akturk H. et al. *J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online*: 1–5!. 2016 Taylor & Francis. DOI: 10.3109/14767058.2015.1132693.
- 30 Risk of vancomycin-resistant enterococci bloodstream infection among patients colonized with vancomycin-resistant enterococci. Braz J Infect Dis. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.09.010>.
- 31 Outbreak of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization in a neonatal service Lister D.M. et al. / *American Journal of Infection Control* 2015 (43) 1061-5.
- 32 A new risk factor for neonatal vancomycin-resistant *Enterococcus* colonisation: bacterial probiotics Topcuoglu S. et al. *J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online*: 1–4. 2014 Informa DOI: 10.3109/14767058.2014.958462.
- 33 Vancomycin-resistant *Enterococcus* outbreak in a neonatal intensive care unit: Epidemiology, molecular analysis and risk factors. Iosifidis E. et al. . *American Journal of Infection Control* 41 (2013) 857-61.
- 34 High MICs for Vancomycin and Daptomycin and Complicated Catheter-Related Bloodstream Infections with Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*. Rafael San-Juan, Esther Viedma, Fernando Chaveset al. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 22, No. 6, June 2016 p. 1057-66.
- 35 Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus Romanelli* RMdC et al. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 In press.
- 36 Reposicionando la Cloxacilina como antibioticoterapia empírica inicial de la sepsis tardía neonatal. Sandoval A. et al. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (2): 182-189.
- 37 Clinical outcome of neonates with nosocomial suspected sepsis treated with cefazolin or vancomycin. A non-inferiority, randomized, controlled trial Ceriani Cernadas J. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(4):308-314.
- 38 Pharmacological aspects of anti-infective therapy in neonates Mario Regazzi Mauro Stronat. *Early Human Development* 90S1 (2014) S1–S3.
- 39 How to optimize the evaluation and use of antibiotics in neonates Van den Anker J. *Early Human Development* 90S1 (2014) S10–S12.
- 40 How to Optimize the Evaluation and Use of Antibiotics in Neonates. E. Jacqz-Aigrain. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 1117–1128.
- 41 Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. Michael J. Smith *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015;p 4(4):e127-e135.
- 42 Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics Arboleya S. et al *J Pediatr*. 2015 Mar;166(3):538-44.
- 43 Evaluation of Vancomycin Use in Late-Onset Neonatal Sepsis Using the Area Under the Concentration–Time Curve to the Minimum

- Inhibitory Concentration ≥ 400 Target. Jiraganya Bhongsatiern et al. *Ther Drug Monit* 2015;37:756–765.
- 44 Diseño y validación de un esquema de dosificación de vancomicina en neonatos prematuros Aguilar J et al. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(2):117-23.
- 45 Inadequate vancomycin therapy in term and preterm neonates: a retrospective analysis of trough serum concentrations in relation to minimal inhibitory concentrations. Sinkeler F.S. et al. *BMC Pediatrics* 2014, 14:193-9.
- 46 Vancomycin-resistant enterococci in neonatal stool as a cause of septicemia: Challenges for infection control practices. Satyendra Kaushal et al. *Indian J of Pathology and Microbiology* 2016;59(4); 548—550.
- 47 Whelton E, Lynch C, O'Reilly B, Corcoran D, Cryan B, Keane SM, Sleator RD, Lucey B, Vancomycin-resistant enterococci carriage in an acute Irish hospital, *Journal of Hospital Infection* (2016), doi: 10.1016/j.jhin.2016.03.005.
- 48 Sepideh E. et al. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol*. DOI 10.1007/s00228-016-2063-8.
- 49 Whitticase L. et al. An audit of vancomycin plasma concentrations when vancomycin is administered by continuous intravenous infusion in neonates. *Arch Dis Child* 2016;101(9):A1–A37.
- 50 Serum levels of vancomycin: is there a prediction using doses in mg/kg/day or m2/day for neonates? Maia de Castro R. et al. *Braz J Infect Diseases* 2016; 20(5):451-6.
- 51 Vancomycin treatment is a risk factor for vancomycin-nonsusceptible *Staphylococcus capitis* sepsis in preterm neonates. Butin M. et al. *Clinical Microbiology and Infection*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.022>.
- 52 The association between vancomycin trough concentrations and acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. Bhargava V. et al. *BMC Pediatrics* 2017;17:50-6.
- 53 Medicion de niveles plasmáticos. Perez C. *Rev. chil. infectol.* [online]. 2002, vol.19, suppl.1, pp.S33-S37.
- 54 Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. Gamarra Alvarado et al. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016; 33(1):74-82.
- 55 *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. García C. *Acta Med Per* 2011 28(2):159-162.