



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“DOSIS DE VANCOMICINA Y
NIVELES TERAPÉUTICOS EN LOS
PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS
DEL INSTITUTO NACIONAL DE
SALUD DEL NIÑO SAN BORJA
DURANTE EL PERIODO DICIEMBRE
DEL 2015 A ABRIL DEL 2019”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

LUZGARDA MEDALIT LUNA VILCHEZ

LIMA - PERÚ

2022

ASESOR

PhD. César Augusto Ugarte Gil

JURADO DE TESIS

DRA. KELIKA ANNE KONDA

PRESIDENTA

DR. ANDRES GUILLERMO LESCANO GUEVARA

VOCAL

MG. STEEV ORLANDO LOYOLA SOSA

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mis padres por su apoyo incondicional.

A mi abuela Isaura y a Santiaguito.

A mis pacientes del INSN-SB.

.

AGRADECIMIENTOS.

A los doctores que me apoyaron durante esta investigación

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
III.	MARCO TEÓRICO.....	4
IV.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	13
V.	OBJETIVOS.....	15
5.1	Objetivo General	15
5.2	Objetivos Específicos.....	15
VI.	METODOLOGÍA.....	16
6.1	Tipo y Diseño General del Estudio	16
6.2	Operacionalización de variables	16
6.3	Universo de estudio, Selección y Tamaño de Muestra, Unidad de Análisis y Observación	18
6.4	Obtención de datos	19
6.5	Plan de Análisis de los Resultados	21
6.6	Consideraciones éticas.....	23
VII.	RESULTADOS	25
VIII.	DISCUSIÓN.....	30
IX.	LIMITACIONES	35
X.	CONCLUSIONES	36
XI.	RECOMENDACIONES	37
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
XIII.	ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina en pacientes pediátricos.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron a pacientes hospitalizados de 29 días a 18 años. Los datos fueron recolectados de los registros electrónicos y de las historias clínicas. Las dosis de vancomicina fueron medidas en mg/kg/día y categorizadas en 3 grupos (<40, 40-60 y >60). Los niveles valle correspondieron a las concentraciones séricas de vancomicina en µg/mL, tomados 30 minutos previos a la cuarta dosis. Esta variable fue categorizada en 3 grupos: sub terapéuticos (<10), terapéuticos (10-15) y supra terapéuticos (>15). La asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina fue evaluada mediante un modelo de regresión logística multinomial, tomando como categoría de referencia al nivel terapéutico. Se calcularon las razones del riesgo relativo (RRR) no ajustadas y ajustadas por confusores.

Resultados: Se evaluaron a 390 pacientes, el 55.1% fueron varones y el 45.1% fueron lactantes. Con respecto a los niveles valle de vancomicina, el 52.8% de los pacientes obtuvo niveles sub terapéuticos, el 16.9% niveles terapéuticos, y el 30.3% niveles supra terapéuticos. En las dosis de prescripción, el 25.6% de los pacientes recibieron dosis <40 mg/kg/día, el 58.5% dosis de 40-60 mg/kg/día y el 15.9% dosis >60 mg/kg/día. El RRR ajustado mostró que los pacientes que recibieron dosis de vancomicina <40 mg/kg/día (vs. 40-60 mg/kg/día), tuvieron menor probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos (RRR: 0.3, IC95%: 0.1-0.8, p=0.018). Las otras comparaciones entre las dosis de vancomicina y los niveles valle no fueron estadísticamente significativas.

Conclusión: Las dosis de vancomicina más bajas tuvieron una menor probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos en pacientes pediátricos.

Palabras Clave: vancomicina, farmacocinética, monitorización terapéutica de drogas (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To determine if there is an association between doses and trough vancomycin levels in pediatric patients.

Methods: Retrospective cohort study. Hospitalized patients from 29 days to 18 years were included. Data were collected from electronic and medical records. Vancomycin doses were measured in mg/kg/day and categorized into 3 groups (<40, 40-60, and >60). Trough levels corresponded to serum vancomycin concentrations in $\mu\text{g/mL}$, taken 30 minutes prior to the fourth dose. This variable was categorized into 3 groups: sub-therapeutic (<10), therapeutic (10-15) and supra-therapeutic (>15). The association between doses and trough vancomycin levels was evaluated using a multinomial logistic regression model, taking the therapeutic level as the reference category. Unadjusted and confounder-adjusted relative risk ratios (RRR) were calculated.

Results: 390 patients were evaluated, 55.1% were male and 45.1% were infants. Regarding the vancomycin trough levels, 52.8% of the patients obtained sub-therapeutic levels, 16.9% therapeutic levels, and 30.3% supra-therapeutic levels. In the prescription doses, 25.6% of patients received doses <40 mg/kg/day, 58.5% doses of 40-60 mg/kg/day, and 15.9% doses >60 mg/kg/day. The adjusted RRR showed that patients who received vancomycin doses <40 mg/kg/day (vs. 40-60 mg/kg/day) were less likely to obtain supra-therapeutic levels than to obtain therapeutic levels (RRR: 0.3, 95% CI: 0.1-0.8, $p=0.018$). The other comparisons between vancomycin doses and trough levels were not statistically significant.

Conclusions: Lower vancomycin doses were less likely to obtain supra-therapeutic levels in pediatric patients.

Keywords: Vancomycin, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring (Source: MeSH NLM).

I. INTRODUCCIÓN

La vancomicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones severas producidas por *Staphylococcus aureus meticilino resistente* (SAMR) (1). La monitorización de la concentración de vancomicina en sangre se realiza mediante el nivel valle. Este nivel corresponde a la concentración de vancomicina en sangre obtenida 30 minutos previos a la cuarta dosis (2). La monitorización del nivel valle permite optimizar el tratamiento asegurando la eficacia y reduciendo la toxicidad (3–9).

En pediatría, durante el tratamiento con vancomicina, se recomienda mantener los niveles valle dentro del rango terapéutico (10-15 µg/mL). Los niveles valle de vancomicina <10 µg/mL están asociados a bacteriemia prolongada o recurrente (3,5,7), mientras que los niveles valle >15 µg/mL a nefrotoxicidad (4,6,8,9).

Las dosis de vancomicina utilizadas para obtener el nivel valle terapéutico en pediatría son empíricas (40-60 mg/kg/día) (10), además son extrapoladas de estudios en adultos. Al evaluar el uso de estas dosis de vancomicina en pediatría, se observó que algunos estudios sí encontraron asociación con los niveles valle (9,11–13); mientras que otros no (7,14).

Los estudios realizados en niños para evaluar las dosis y los niveles valle de vancomicina tienen varias limitaciones. La mayoría son de tipo descriptivo, tienen un tamaño de muestra pequeño y reportan únicamente la proporción de pacientes que obtuvieron niveles terapéuticos, según los esquemas de dosificación de vancomicina (15–19). Respecto a los estudios de asociación, la mayoría no utilizó un ajuste por confusores conocidos (7,11–14). Finalmente, los estudios disponibles utilizaron como rango terapéutico al nivel valle de 10-20 µg/mL, debido a que la nueva recomendación del nivel terapéutico de vancomicina (<15 µg/mL) se actualizó en el año 2020 (8).

Debido a la heterogeneidad de los resultados de las investigaciones previas, la falta de consenso y el cambio en el rango del nivel valle terapéutico, es necesario realizar estudios que puedan superar estas limitaciones. En este sentido, el objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre las dosis y el nivel valle de vancomicina en pediatría, teniendo en cuenta el nuevo rango terapéutico (10-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$); así como el control de variables confusoras.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina en los pacientes de 29 días a 18 años del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSN-SB) durante diciembre 2015 - marzo 2019?

III. MARCO TEÓRICO

Vancomicina

La Vancomicina es un antibiótico aislado a partir de las cepas del microorganismo *Streptomyces orientalis*. Pertenece al grupo de los antibióticos glucopéptidos y tiene actividad fundamentalmente bactericida (20).

Indicaciones terapéuticas

La vancomicina es utilizada para el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias Gram positivas, sobre todo por SAMR. Se prescribe para los siguientes diagnósticos (1):

- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos
- Infecciones en los huesos y las articulaciones
- Neumonía asociada a la atención de salud
- Neumonía asociada a la ventilación mecánica
- Infecciones del torrente sanguíneo

Administración

Para la administración del tratamiento con vancomicina se prefiere la vía endovenosa debido a que la absorción por la vía oral es mínima. La administración endovenosa se debe dar en un periodo de 60 minutos, para evitar los efectos secundarios relacionados a la infusión (21).

Principios de farmacocinética y farmacodinamia de la vancomicina

Desde el momento en que un antibiótico es administrado a un paciente, pasa por diferentes procesos que condicionan su concentración plasmática y tisular; por tanto, el resultado clínico. La concentración del antibiótico en los diferentes fluidos del paciente a lo largo del tiempo es estudiada por la farmacocinética (lo que el cuerpo le hace al medicamento). Posterior, el antibiótico se somete a un proceso conocido como ADME (absorción,

distribución, metabolismo y excreción), que condiciona la cinética del fármaco y el perfil de concentración-tiempo (volumen de distribución, unión a proteínas y biodisponibilidad). Una vez que el fármaco llega al sitio de acción a la concentración requerida, produce el efecto deseable por su mecanismo de acción. Este proceso es estudiado por la farmacodinámica (lo que la droga le hace al cuerpo) (22,23).

Farmacocinética (PK)

Absorción:

La biodisponibilidad es el porcentaje de dosis administrada que alcanza la circulación sanguínea luego de absorberse. Sólo la administración endovenosa garantiza el 100% de biodisponibilidad (22). Con respecto a la vancomicina, se prescribe por vía endovenosa en el tratamiento de las infecciones por SAMR para mejorar la biodisponibilidad. La vancomicina tiene poca absorción por vía oral y solo se absorbe por vía rectal cuando existe inflamación de la mucosa colónica (21).

Distribución:

El volumen de distribución corresponde a la relación entre la cantidad total de la vancomicina en el organismo y la concentración sérica que esta genera. La vancomicina se distribuye ampliamente en los fluidos y tejidos corporales, a excepción del sistema nervioso central. En las meninges sin inflamación la vancomicina atraviesa la barrera hematoencefálica en bajo grado (21).

Otras condiciones como los procesos inflamatorios generados durante la sepsis y shock séptico producen la salida de fluidos del espacio intravascular hacia el intersticial. Esto se debe a la mayor permeabilidad capilar que genera un tercer espacio. Los fármacos hidrofílicos como la vancomicina tienen una mayor concentración en el tercer espacio que en el plasma. Por tanto, cuando se genera un tercer espacio la concentración plasmática de vancomicina es menor (22).

Metabolismo

Después de la administración parenteral, la unión de la vancomicina a las proteínas plasmáticas es del 55% aproximadamente. Su eliminación a través de la filtración glomerular, sin metabolización previa, es de aproximadamente el 70% (21).

Eliminación

La vida media de eliminación es el tiempo en que la concentración plasmática de un fármaco demora en disminuir en 50%. En pediatría, la vida media de eliminación de la vancomicina es de 4 a 6 horas en pacientes con función renal normal. En las primeras 24 horas, aproximadamente el 70% de la vancomicina se elimina a través de la orina mediante filtración glomerular (21). En los pacientes pediátricos con tasa de filtrado glomerular (TFG) baja, disminuye la excreción de vancomicina y por tanto incrementa las concentraciones séricas (7,24). Por otro lado, la eliminación biliar es menor con un 5% aproximadamente (21).

Farmacodinamia (PD):

Espectro antibacteriano:

La vancomicina tiene actividad frente a diferentes bacterias Gram positivas como estafilococos, neumococos, enterococos, estreptococos y clostridios. Las bacterias Gram negativas son resistentes (21).

En el caso de *Staphylococcus aureus*, el patrón de resistencia se clasifica en las siguientes categorías, de acuerdo con el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (siglas en inglés: CLSI) (25):

- *Staphylococcus aureus* sensible a la vancomicina, cuando la concentración mínima inhibitoria (siglas en inglés: MIC) ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$.
- *Staphylococcus aureus* con resistencia total a vancomicina (VRSA), cuando el MIC ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$.

- *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a Vancomicina (VISA), cuando el MIC es de 4-8 µg/ml
- Existe otra categoría correspondiente a cepas de *Staphylococcus aureus* con MIC ≤ 2 µg/mL (sensibles), pero que presentan subpoblaciones con MIC 4-8 µg/mL. Se han denominado hetero-VISA (hVISA).

Sin embargo, a pesar de que el MIC determina la sensibilidad del *Staphylococcus aureus* a la vancomicina, su valor durante las primeras horas de tratamiento se considera menos importante. Esto se debe a que los resultados del MIC no se encuentran disponibles durante las primeras 72 horas de obtenido el cultivo. Los estudios indican que la obtención del nivel valle en rango terapéutico se requiere durante las primeras horas del curso de la infección, para optimizar el tratamiento con vancomicina (8). Por tanto, el dosaje y la corrección de las dosis de vancomicina se realiza durante las primeras 24 horas de tratamiento. Otra de las razones es que la resistencia del *Staphylococcus aureus* a la vancomicina es rara, y en la mayoría de los estudios los valores del MIC son de 1mg/mL o menores, sin evidencia de incremento de su valor a través de los años (26).

Mecanismo de acción:

La vancomicina es un fármaco bactericida porque inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, al unirse a los sitios de unión del peptidoglicano bacteriano D-Alanina-D-Alanina. Además, altera la permeabilidad de la membrana bacteriana y la síntesis del ARN (ácido ribonucleico) (20).

Mecanismo de resistencia:

La resistencia adquirida a la vancomicina es rara en *Staphylococcus aureus* (26). Cuando existe resistencia, esta se basa en la adquisición de distintos complejos de genes que modifican la D-alanil-D-alanina objetivo, convirtiéndola en D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina que difícilmente se unen a la vancomicina (27).

Parámetros de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de la vancomicina

Para lograr que un antibiótico sea efectivo, se requiere que la concentración sérica sea mayor al MIC del microorganismo. Este mecanismo logra inhibir el crecimiento bacteriano. De acuerdo con las diferencias en las relaciones de dosis - respuesta, los parámetros de PK/PD se clasifican en las siguientes categorías (22):

- Dependientes de la concentración ($C_{\text{máx}}/\text{MIC}$).
- Dependientes del tiempo ($T > \text{MIC}$).
- Dependientes de la concentración-Tiempo ($\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$).

La prescripción de las dosis de vancomicina basadas en sus parámetros de PK/PD, permiten obtener concentraciones séricas en rango terapéutico en el foco infeccioso a tratar y durante el tiempo adecuado. Esto permite mejorar el efecto bactericida del tratamiento que se traduce en la mejoría clínica del paciente; así como disminución de la toxicidad (23).

El parámetro de PK/PD de vancomicina que predice la eficacia del tratamiento es la razón del área bajo la curva en 24 horas sobre la concentración mínima inhibitoria (siglas en inglés: $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$) (28). En pediatría, diferentes estudios han demostrado excelente o buena correlación entre los niveles valle y el $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ de vancomicina. Por este motivo y debido a la complejidad de la fórmula para el cálculo del AUC_{24} , la eficacia y seguridad del tratamiento con vancomicina se monitoriza con el dosaje de los niveles valle en rango terapéutico (29).

Dosis de vancomicina en pediatría

En pediatría, los estudios sugieren que las dosis de vancomicina de 40-60 mg/kg/día (en intervalos de 6 horas) no son suficientes para obtener niveles valle terapéuticos. Esto quiere decir, que la mayor parte de los pacientes pediátricos obtienen niveles valle sub terapéuticos utilizando estas dosis recomendadas (8,13,18,30). Además, los estudios en

esta población muestran que el incremento de las dosis de vancomicina aumenta significativamente el porcentaje de pacientes que obtienen niveles valle terapéuticos (9,12,13,31). Por tanto, se requieren dosis de vancomicina más elevadas para obtener niveles valle en el rango terapéutico. Un estudio que evaluó a 435 dosajes de vancomicina en 295 pacientes de 1 mes a 18 años, encontró que se requieren dosis de 70 y 80 mg/kg/día para obtener niveles valle de vancomicina de 10 y 15 µg/mL respectivamente (13). Otro estudio que incluyó a 200 pacientes de 1 mes a 18 años encontró que el 66.5% obtuvo niveles valle <10 µg/mL y solo el 24% obtuvo niveles valle de 10-15 µg/mL. Basados en estos hallazgos, los autores recomiendan para obtener niveles valle de 10-15 µg/mL se deben prescribir dosis de 70 y 60 mg/kg/día (cada 6 horas) en pacientes de 1 mes a 6 años y >6 años respectivamente (18). Un metaanálisis que incluyó 20 estudios en pacientes <18 años, mostró que el nivel valle <15 µg/mL no se logra obtener prescribiendo dosis de 40-60 mg/kg/día. Los autores concluyen que para obtener niveles terapéuticos, se requieren dosis de 80-85 mg/kg/día en pacientes de 1 a 6 años (30). La guía de consenso de monitoreo terapéutico de vancomicina, recomienda prescribir dosis de 60-80 mg/kg/día en menores de 12 años y dosis de 60-70 mg/kg/día para mayores de 12 años para obtener niveles valle de 10-15 µg/mL (8).

La necesidad de prescribir dosis de vancomicina más elevadas para obtener niveles valle terapéuticos, probablemente se debe al incremento de la TFG de los niños comparado con los adultos. Esto aumenta la eliminación de la vancomicina del organismo (12,31). Además, otros factores como la edad, el peso y las comorbilidades pueden alterar los parámetros de PK/PD de vancomicina (12,14,16,32,33); produciendo cambios en el volumen de distribución, la unión a proteínas, la biodisponibilidad y el tiempo de vida media de la vancomicina (34,35). Un estudio que incluyó 1660 dosajes de niveles valle de vancomicina, en pacientes menores de 18 años, mostró que usando los parámetros de

PK de vancomicina (depuración, unión a proteínas y volumen de distribución) y el MIC, una mayor proporción de pacientes obtuvo niveles terapéuticos de vancomicina (36). Otro estudio que evaluó 65 dosis valle de vancomicina en 45 pacientes de 1 a 12 años, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), encontró que utilizando dosis de vancomicina de 40-60 mg/kg/día, el 60% de los pacientes obtenía niveles valle <10 µg/mL (37). Se propone que los pacientes pediátricos hospitalizados en UCI tengan alteraciones de los procesos fisiológicos debido a un estado hiperdinámico y respuesta inflamatoria aguda. Esto provoca un incremento del gasto cardiaco y flujo sanguíneo renal y por ende un aumento de la TFG. Además, el requerimiento de fluidos de resucitación y el uso de vasoactivos también incrementan las TFG. Este incremento en la TFG produce una mayor depuración de vancomicina y por tanto niveles valle menores (38).

Monitoreo terapéutico de vancomicina

Durante el tratamiento con vancomicina, tanto en pediatría como en adultos, se recomienda el monitoreo de los niveles valle (2). Estos niveles valle en rango terapéutico, nos permiten mejorar la eficacia y reducir la toxicidad del tratamiento (3–9). Antes se consideraba que el nivel terapéutico en pediatría debería ser el mismo que en adultos, es decir de 10-20 µg/mL (10). Sin embargo, la última actualización de la guía de consenso de monitoreo de vancomicina recomienda un rango terapéutico de 10-15 µg/mL (8). Esto se debe a que diferentes estudios en pediatría mostraron que los niveles valle de vancomicina >15 µg/mL están asociados a nefrotoxicidad (4,6,8,9).

Un metaanálisis que incluyó a 10 estudios en pacientes <18 años encontró que, los niveles valle de vancomicina >15 µg/mL, comparado con niveles valle menores, incrementan el riesgo de injuria renal aguda (IRA) en 2.7 veces (Intervalo de Confianza al 95% (IC95%): 1.8 - 4.1) (4). Otro estudio que incluyó a 175 pacientes de 3 meses a 18 años, mostró que por cada incremento de la dosis de vancomicina en 5mg/kg aumenta el riesgo de IRA en

1.2 veces (IC95%: 1.0-1.3). Además, por cada día adicional de terapia con vancomicina, el riesgo de IRA incrementa en 1.1 veces (IC95%: 1.0-1.2). Los autores del estudio recomiendan monitorizar la función renal en pacientes con dosis altas y duración prolongada de vancomicina (6). Otro estudio que evaluó a 167 pacientes de 1 semana a 19 años, mostró que la IRA se presentó con mayor frecuencia en los pacientes con niveles valle de vancomicina ≥ 15 $\mu\text{g/mL}$, comparado con < 15 $\mu\text{g/mL}$ (28.0% vs 7.3% respectivamente, $p=0.001$). En el análisis multivariado, los pacientes con niveles valle de vancomicina ≥ 15 $\mu\text{g/mL}$ tuvieron 3.3 veces mayor riesgo de presentar IRA (IC95%: 1.2-9.0, $p=0.021$) (9).

Por otro lado, los niveles valle de vancomicina < 10 $\mu\text{g/mL}$ están asociados a falla al tratamiento. Una de las principales explicaciones para esta falla al tratamiento es la presencia de pequeñas subpoblaciones hVISA (3,5,7); las cuales corresponden a cepas de *Staphylococcus aureus* con MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ (sensibles), pero que presentan subpoblaciones con MIC 4-8 $\mu\text{g/mL}$. Un estudio que evaluó a 62 pacientes < 18 años con infecciones por *Staphylococcus*, mostró que aquellos pacientes con aislamiento de hVISA (comparado con SAMS), tuvieron un mayor riesgo de fracaso al tratamiento ($p=0.012$) y pobre respuesta clínica ($p=0.001$). Esta asociación se mantuvo posterior a ajustar por confusores como MIC de vancomicina y edad de los pacientes. Esta asociación probablemente se presentó porque los niveles valle de vancomicina < 10 $\mu\text{g/mL}$ pueden contribuir a la aparición o selección de subpoblaciones bacterianas hVISA (5). Otro estudio que evaluó 46 episodios de bacteriemias por SAMR en pacientes < 18 años, encontró que la bacteriemia persistente a las 48 horas fue más frecuente en los pacientes con niveles valle de vancomicina < 10 $\mu\text{g/mL}$, comparado con niveles > 10 $\mu\text{g/mL}$ ($p=0.032$). Una de las explicaciones para este hallazgo fue la presencia de hVISA en los pacientes con niveles valle de vancomicina < 10 $\mu\text{g/mL}$ (7). Otros autores que evaluaron

53 episodios de bacteriemias por *Staphylococcus aureus* en adultos, encontró que las bacteriemias con hVISA, comparadas con MRSA, tenían dosis valle de vancomicina $<10 \mu\text{g/mL}$ ($p=0.006$) y persistencia de bacteriemia a los 7 días de tratamiento ($p=0.001$) (3).

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En pediatría, el nivel valle de vancomicina considerado terapéutico ha cambiado con el tiempo. Anteriormente, se consideraba como nivel terapéutico a los niveles valle comprendidos entre 10-20 $\mu\text{g/mL}$ (10). Sin embargo, la guía de consenso sobre uso de vancomicina del 2020, sugiere que este debe ser $\leq 15 \mu\text{g/mL}$ para evitar la nefrotoxicidad asociada al tratamiento (8). Asimismo, otros estudios recientes sugieren que el nivel valle debe ser $>10 \mu\text{g/mL}$, para mejorar la eficacia del tratamiento (3,5,7). Esto quiere decir que el nivel valle terapéutico de vancomicina actual (10-15 $\mu\text{g/mL}$), es menor al utilizado anteriormente. Por lo tanto, es importante saber si las dosis utilizadas hasta la actualidad (40-60 mg/kg/día) permiten obtener el nivel terapéutico de vancomicina actual (10-15 $\mu\text{g/mL}$), o deberían requerirse dosis menores de vancomicina para el tratamiento de las infecciones producidas por SAMR en pediatría. Cuando se utilizaba como nivel terapéutico al nivel valle de vancomicina de 10-20 $\mu\text{g/mL}$, los estudios mostraban que las dosis empíricas de vancomicina (40-60 mg/kg/día) no eran suficientes para obtener estos niveles. Por lo cual, se recomendaba prescribir dosis de vancomicina más elevadas, incluso mayores a 70 m/kg/día (8,13,18,30); así como evaluar la eficacia y seguridad de estas dosis mayores (6,11,29).

Existen pocos estudios que han evaluado la asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina de 10-15 $\mu\text{g/mL}$; además, estos estudios tienen varias limitaciones. (7,11–19). En ese sentido, para evaluar esta asociación, se requieren investigaciones que cuenten con un diseño metodológico que permita analizar el riesgo de la ocurrencia de un evento, tomando en cuenta la temporalidad. Además, se requiere el uso de modelos de regresión múltiple que permitan controlar el efecto confusor de otras variables que puedan afectar los resultados.

Por lo anteriormente expuesto, se consideró necesario realizar esta investigación, porque nos permitirá tener mejor evidencia sobre la asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina en pediatría. Además, los resultados del estudio nos servirán como fuente de información para futuras investigaciones que permitirán estandarizar las dosis de vancomicina en niños.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

- Determinar si existe asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina en los pacientes de 29 días a 18 años del INSN-SB, durante diciembre del 2015 a abril del 2019.

5.2 Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con prescripción y dosajes de vancomicina.
- Describir las concentraciones valle promedio de vancomicina por grupos etarios.
- Describir las concentraciones valle promedio de vancomicina por TFG.

VI. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y Diseño General del Estudio

Estudio de tipo cohorte retrospectivo.

6.2 Operacionalización de variables

Variable dependiente: Niveles valle de vancomicina

Conceptualmente esta variable incluye los dosajes séricos de los niveles valle de vancomicina en $\mu\text{g/mL}$ (tomada 30 minutos previos a la cuarta dosis), en los pacientes con prescripción de vancomicina endovenosa por un periodo mayor o igual a 72 horas.

El dosaje de los niveles valle de vancomicina se realiza previo a la cuarta dosis, debido a que el estado de equilibrio (estado en que la cantidad de medicamento administrado es igual a la cantidad eliminada) se alcanza alrededor de 5 vidas medias de la vancomicina. Esto corresponde al momento del dosaje de la vancomicina (39).

Operativamente, esta variable fue categorizada según las recomendaciones para el monitoreo terapéutico vancomicina en pediatría (3–8):

- Niveles sub terapéuticos ($<10 \mu\text{g/mL}$)
- Niveles terapéuticos ($10\text{-}15 \mu\text{g/mL}$)
- Niveles supra terapéuticos ($>15 \mu\text{g/mL}$)

Estos datos fueron obtenidos de los registros de las historias clínicas y de los registros del Servicio de Patología Clínica.

Variable independiente: Dosis de vancomicina

Conceptualmente, esta variable incluye la dosis de vancomicina en mg/kg/día , administrada durante un periodo de 24 horas. Operativamente, esta variable fue categorizada según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades

Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), para el tratamiento de las infecciones por SAMR en pediatría (10):

- <40 mg/kg/día
- 40-60 mg/kg/día
- >60 mg/kg/día

Estos datos fueron obtenidos de las historias clínicas y de los registros electrónicos del Software del Sistema Integrado de Gestión Hospitalaria (SISGALEN-PLUS).

Adicionalmente se incluyeron un conjunto de variables confusoras: TFG (24,31,38), grupo etario (12,19), hospitalización en UCI (37,38), intervalo de dosis (31) y estado nutricional (40).

Estas variables influyen en el valor numérico del nivel valle de vancomicina en sangre, por lo tanto, también influyen en la versión categorizada de esta variable.

Con respecto a la TFG, se consideró un confusor debido a que esta variable está asociada tanto a las dosis de vancomicina prescritas como a los niveles valle obtenidos en el dosaje.

Por ese motivo fue ajustado en el modelo de regresión multinomial. Sin embargo, existe la posibilidad de que la variable TFG se puede comportar como un modificador de efecto.

En este caso, las diferentes categorías de la TFG podrían cambiar la magnitud de la asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina. Se espera que al administrar dosis de vancomicina mayores obtengamos niveles valle mayores y viceversa. Pero, si tenemos pacientes con TFG baja, comparados con TFG normal, estos obtendrían niveles valle de vancomicina elevados independientemente de la dosis administrada. Por otro lado, los pacientes con TFG altas, comparados con TFG normales, obtendrían niveles valle de vancomicina menores con cualquiera de las dosis administradas. Esta variación de la asociación entre las dosis y niveles valle de vancomicina en las diferentes categorías de la TFG, se daría porque la vancomicina es eliminada en un 70% mediante filtración

glomerular y en los niños la depuración de vancomicina es de 2 a 3 veces más elevadas comparadas con los adultos (21).

6.3 Universo de estudio, Selección y Tamaño de Muestra, Unidad de Análisis y Observación

Universo:

Para realizar este estudio, se revisaron las historias clínicas y los registros electrónicos de los pacientes de 29 días a 18 años con prescripción de vancomicina endovenosa, procedentes de hospitalización o UCI, entre diciembre del 2015 y abril del 2019.

Este estudio fue realizado en el INSN-SB, el cual es un centro pediátrico especializado en cirugías complejas, trasplante de médula y trasplante de órganos sólidos. La mayor parte de los pacientes atendidos (65%) son referidos de otros hospitales a nivel nacional. El INSN-SB cuenta con 338 camas (7 para emergencia, 59 para UCI y 272 para hospitalización) distribuidas en 6 áreas: cirugía cardiovascular, neurocirugía, neonatología y cirugía pediátrica, hematología y trasplante de médula ósea, unidad del paciente quemado y especialidades pediátricas.

Criterios de selección:

Inclusión:

- Pacientes hospitalizados en el INSN-SB
- Pacientes con edad mayor a 28 días de vida y menor a 18 años
- Pacientes con prescripción de vancomicina endovenosa como tratamiento por un periodo igual o mayor a 72 horas.
- Pacientes a los que se les realizó dosaje sérico de vancomicina 30 minutos previos a la cuarta dosis.

Exclusión:

- Pacientes con historias clínicas con información incompleta sobre las variables dosis y/o niveles valle de vancomicina.

Poder estadístico:

Se calculó la potencia estadística para una prueba de Chi cuadrado de múltiples proporciones, usando el software PASS versión 11.

Con un tamaño de muestra de 390 sujetos, utilizando una prueba de Chi cuadrado con 4 grados de libertad, se obtiene un poder estadístico de al menos 0.9 para estimar tamaños de efecto del 0.2 o superior (41).

Unidad de análisis y observación:

Pacientes con prescripción de vancomicina endovenosa y dosaje de los niveles valle.

6.4 Obtención de datos

La ficha de recolección de datos para el estudio se realizó en Microsoft Excel (2019), e incluyó las siguientes variables: código de paciente, dosis diaria total de vancomicina, nivel valle sérico de vancomicina, intervalo de dosis, edad, grupo etario, hospitalización en UCI, sexo, peso, talla, creatinina y TFG. El diccionario de cada variable se adjuntó en una hoja de cálculo de la misma base de datos, la cual contenía la definición y unidades de medición de cada una de las variables. Se capacitó al personal en una oportunidad sobre el correcto llenado de las fichas de recolección y la base de datos.

La medición de las dosis de vancomicina se realizó mediante el cálculo de la dosis en mg/kg, administrada durante un periodo de 24 horas. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y del SISGALEN-PLUS, el cual es un sistema informático utilizado en la gestión de la información sobre la salud, e incluye información de las dosis e intervalo de dosis de la vancomicina de los pacientes.

La medición de las concentraciones séricas de vancomicina ($\mu\text{g/mL}$) se realizó utilizando la técnica de enzimo-inmunoensayo homogéneo (EMIT) del sistema VIVA ProE (Siemens). Este es un sistema utilizado para el dosaje cuantitativo de medicamentos en suero o plasma (42). Para realizar este procedimiento se necesitan dos reactivos: el reactivo 1 que contiene la vancomicina marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), y el reactivo 2 que contiene anticuerpos contra la vancomicina. Primero, el suero o plasma del paciente es mezclado con el reactivo 1; luego se añade el reactivo 2. Cuando los anticuerpos contra vancomicina se unen a la vancomicina marcada con la enzima G6PDH, la actividad enzimática de la G6PDH disminuye. Por lo tanto, a menor concentración de vancomicina en el suero o plasma del paciente, mayor será la cantidad de anticuerpos que se unan a la vancomicina marcada con la G6PDH, y menor será su actividad enzimática. Esto quiere decir que las concentraciones de vancomicina pueden ser medidas en términos de actividad enzimática y es medida mediante un espectrofotómetro (42).

La sensibilidad analítica de la técnica de inmunoensayo, utilizando el sistema EMIT 2000, es $2.0 \mu\text{g/mL}$. Este nivel corresponde a la menor concentración de vancomicina que puede ser distinguida de los $0 \mu\text{g/mL}$, con un nivel de confianza del 95%. Con respecto a la precisión, esta disminuye a medida que aumenta la concentración de vancomicina. Con respecto a la especificidad, no existe reactividad cruzada en muestras con $20 \mu\text{g/mL}$ de vancomicina y los niveles de 400 mg/dL de hemoglobina, 30 mg/dL de bilirrubina y 750 mg/dL de triglicéridos. Tampoco existe interferencia analítica con las siguientes concentraciones de los antimicrobianos más utilizados en el INSN-SB: $100 \mu\text{g/mL}$ de amikacina, $20 \mu\text{g/mL}$ de anfotericina B, $70 \mu\text{g/mL}$ de imipenem, $50 \mu\text{g/mL}$ de metronidazol y $10 \mu\text{g/mL}$ de clindamicina (42).

El control de calidad del Sistema VIVA ProE (Siemens) se realizó ensayando controles internos en dos niveles en cada periodo de 24 horas. Si los resultados estaban dentro de los límites esperados de los controles usados, se iniciaba con el procesamiento de las muestras de pacientes, de lo contrario se procedía a calibrar el equipo (42). También se realizó control externo (RIQAS) una vez al mes para comparar resultados con otros laboratorios y otras metodologías.

Las muestras de sangre fueron obtenidas y procesadas por el personal técnico del Servicio de Patología Clínica. Los resultados finales del nivel valle de vancomicina fue reportado en el sistema electrónico SISGALEN-PLUS y en las historias clínicas, 24 horas después de tomada la muestra.

6.5 Plan de Análisis de los Resultados

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas como dosis de vancomicina, nivel valle de vancomicina, intervalo de dosis, grupo etario, hospitalización en UCI, tasa de filtrado glomerular, estado nutricional y sexo; se utilizaron proporciones y porcentajes. Mientras que para el análisis de las variables numéricas como peso, creatinina y tasa de filtrado glomerular se utilizaron medianas y rango intercuartílico (RIC). Para la variable talla se utilizó la media \pm desviación estándar (DE).

Para evaluar la asociación entre los niveles valle de vancomicina con las dosis, grupo etario, sexo, hospitalización en UCI, intervalo de dosis, tasa de filtrado glomerular y estado nutricional; se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Se utilizó ANOVA para el análisis de asociación con la talla y Kruskal Wallis para la creatinina.

Para el análisis de regresión se utilizó un modelo de regresión logística multinomial. Este modelo permite evaluar desenlaces politómicos como el nivel valle, mediante la estimación de razones de riesgo relativo (RRR). La categoría de referencia fue el nivel

terapéutico. Se generaron modelos de regresión no ajustados y ajustados por las siguientes variables confusoras: TFG (24,31,38), grupo etario (12,19), hospitalización en UCI (37,38), intervalo de dosis (31) y estado nutricional (40).

Utilizamos un modelo de regresión logística multinomial porque el desenlace (nivel valle de vancomicina) es una variable politómica: niveles sub terapéuticos, terapéuticos y supra terapéuticos. Se utilizó esta variable politómica porque los niveles valle $<10 \mu\text{g/mL}$ están asociados a bacteriemia prolongada o recurrente (3,5,7), mientras que los niveles valle $>15 \mu\text{g/mL}$ a nefrotoxicidad (4,6,8,9). Las recomendaciones sugieren mantener los niveles valle dentro del rango terapéutico ($10\text{-}15 \mu\text{g/mL}$) para mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad del tratamiento (3–9). Dado que el objetivo del tratamiento con vancomicina es mantenerse en el rango terapéutico del nivel valle y que las otras categorías (sub terapéutico y supra terapéutico) tienen características muy distintas, por lo cual no se pueden colapsar como una sola variable (niveles no terapéuticos); es mejor analizar esta variable de forma politómica. Al utilizar un modelo de regresión logística multinomial, evaluamos la probabilidad de que un individuo, utilizando una dosis determinada, obtenga una de las tres categorías de los niveles valle de vancomicina (sub terapéuticos, terapéuticos, supra terapéuticos). Este modelo incluye al total de la población estudiada ($n=390$).

Además, se evaluó simultáneamente otro enfoque que consistió en dos modelos de regresión logística. Estos modelos evalúan la probabilidad de obtener niveles sub o supra terapéuticos frente a obtener niveles terapéuticos, tomando en cuenta solo dos de las tres categorías para cada modelo. Para este análisis, el desenlace (niveles valle de vancomicina), que es una variable categórica politómica, fue dividida en dos variables. La primera de ellas contiene solo los datos de los sujetos con niveles valle de vancomicina

sub terapéuticos y terapéuticos (n= 268), y la segunda variable contiene los datos de los sujetos con niveles valle de vancomicina supra terapéuticos y terapéuticos (n= 177).

Finalmente, después de evaluar el modelo multinomial y los dos modelos de regresión logística, obteniendo resultados consistentes, decidimos utilizar el modelo propuesto inicialmente (multinomial). Consideramos que el modelo multinomial explica mejor el fenómeno estudiado, al permitirnos evaluar un desenlace de tres categorías en un solo modelo de regresión. Esto nos permite evaluar la probabilidad de que un individuo (utilizando una dosis específica), obtenga una de las tres categorías de los niveles valle. A diferencia de los dos modelos de regresión logística, que evalúan la probabilidad de obtener niveles valle sub terapéuticos vs terapéuticos y supra terapéuticos vs terapéuticos. La categorización politómica del desenlace, como se explicó al inicio, fue realizada al tener sustento teórico basado en el desenlace clínico del paciente con los niveles valle obtenidos. Las guías recomiendan obtener niveles valle en el rango terapéutico, porque los niveles valle por debajo o encima de los niveles terapéuticos, producen bacteriemia prolongada o recurrente y nefrotoxicidad respectivamente.

El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó en STATA versión 15.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX, USA), se estableció un nivel de confianza del 95% y el valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

6.6 Consideraciones éticas

El estudio fue de tipo cohorte retrospectivo, por lo cual no hubo contacto con humanos, siendo mínimos los posibles riesgos para los sujetos del análisis. El estudio fue registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) – Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT) con código

201854. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) y por el Comité de Ética del INSN-SB con código de proyecto PI-414-2020.

VII. RESULTADOS

Participantes

Durante el periodo de diciembre del 2015 a abril del 2019, se evaluaron a 644 pacientes menores de 18 años con dosajes de niveles séricos de vancomicina. De los 644 pacientes, 254 (39.4%) fueron excluidos del estudio: 66 (26.0%) eran neonatos, 91 (35.8%) pacientes tuvieron dosajes repetidos durante un mismo curso de tratamiento con vancomicina, 87 (34.3%) pacientes tuvieron dosajes repetidos durante un diferente curso de tratamiento con vancomicina, 6 (2.4%) pacientes procedían de otros hospitales y 4 (1.6%) pacientes tuvieron historias clínicas con datos incompletos sobre las dosis de vancomicina. Finalmente, se incluyeron a 390 pacientes en el estudio y la relación de pacientes/dosajes de vancomicina fue de 1:1 (Figura 1).

Características de los participantes del estudio

La mediana de la edad de los pacientes fue 48.7 meses (RIC: 9-109.5), siendo los lactantes el grupo etario predominante (45.1%); la mayor parte de pacientes fueron del sexo masculino (55.1%). Más de un tercio de los pacientes tuvo tanto desnutrición aguda como crónica (40.7%) y la mayor parte de pacientes provenían de hospitalización (84.1%). La TFG alta fue la más frecuente (54.0%), calculada de acuerdo con la clasificación de la Guía de Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales (siglas en inglés: KDIGO) para pediatría, con una mediana de creatinina de 0.3 g/dL (RIC 0.2-0.5). El intervalo de dosis más utilizado fue de 6 horas (84.1%). El esquema de dosificación más utilizado fue de 40-60 mg/kg/día (58.5%), seguido de las dosis <40 mg/kg/día (25.6%) y >60 mg/kg/día (15.9%). El nivel valle terapéutico fue el menos frecuente (16.9%) y en contraste, el nivel sub terapéutico fue el más frecuente (52.8%) (Tabla 1).

Asociación entre dosis y niveles valle de vancomicina

En el análisis de asociación bivariado no se encontró asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina ($p=0.388$). Esta ausencia de asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina se mantuvo en el modelo de regresión multinomial no ajustado. No obstante, en el modelo de regresión ajustado, se observó que los pacientes que recibieron dosis de vancomicina <40 mg/kg/día comparado con dosis de 40-60 mg/kg/día, tuvieron menor probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos (RRR: 0.3, IC95%: 0.1-0.8, $p=0.018$). Las otras comparaciones entre las dosis de vancomicina y los niveles valle no fueron estadísticamente significativas.

Factores asociados a los niveles valle de vancomicina

En el análisis de asociación bivariado, los factores asociados a los niveles valle de vancomicina fueron el grupo etario ($p<0.001$), estado nutricional ($p<0.001$), intervalo de dosis ($p=0.006$) y TFG ($p<0.001$) (Tabla 2). En el modelo de regresión multinomial no ajustado, el grupo etario de escolares comparado con lactantes tuvo mayor probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos (RRR: 2, IC95%: 1.1-3.7, $p=0.027$); mientras que los pacientes con desnutrición tuvieron menor probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos (RRR: 0.5, IC95%: 0.3-0.8, $p=0.009$). Por otro lado, las características que tuvieron mayor probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos fueron la TFG alta (RRR: 3.1, IC95%: 1.1-8.6, $p=0.026$) y el intervalo de dosis > 6 horas (RRR: 3.3, IC95%: 1.3-8.3, $p=0.014$). (Tabla 3)

En el modelo de regresión multinomial ajustado por confusores, se encontró que hubo menor probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos en los pacientes con desnutrición (RRR: 0.5, IC95%: 0.3-0.9, $p=0.027$) y

hubo una mayor probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos en los pacientes con intervalo de dosis > 6 horas (RRR: 4.5, IC95%: 1.4-18.4, p=0.015). Por otro lado, la mayor probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos se mantuvo en los pacientes con TFG alta (RRR: 4.1, IC95%: 1.1-15.9, p=0.040. (Tabla 3)

Además, se realizó un análisis exploratorio para identificar la variable que cambia la significancia estadística del modelo bivariado (no significativo) al modelo final (significativo), entre la asociación de las categorías de las variables dosis <40 mg/kg/día y niveles supra terapéuticos de vancomicina.

En el modelo bivariado (no ajustado), el RRR de la asociación entre las dosis <40 mg/kg/día y niveles supra terapéuticos de vancomicina fue 0.9 (IC95%: 0.4-1.8, p=0.723). Cuando el modelo bivariado se ajustó de forma independiente por cada una de las variables confusoras, se observó que las variables TFG (RRR: 0.5, IC95%: 0.2-1.1, p=0.062) e intervalo de dosis (RRR: 0.5, IC95%: 0.2-1-1, p=0.072) produjeron un mayor cambio en los RRR y los IC95%, comparado con las variables grupo etario (RRR: 0.8 IC95%: 0.4 -1.7 , p=0.650), hospitalización en UCI (RRR: 0.9, IC95%: 0.4-1.8 , p=0.683) y desnutrición (RRR:0.9, IC95%: 0.4-1.8, p=0.778). A pesar de que las variables TFG e intervalo de dosis produjeron un mayor cambio en los RRR y el IC95% en los modelos ajustados, comparado con los modelos ajustados por las otras variables confusoras, este cambio no fue significativo. Sin embargo, cuando se ajusta el modelo bivariado por ambas variables, TFG e intervalo de dosis, se obtiene un RRR de 0.4 (IC95%: 0.1-0.8, p=0.019), el cual se aproxima al RRR del modelo final ajustado por todas las variables confusoras (RRR: 0.3, IC95%: 0.1-0.8, p=0.018). Siendo ambos resultados estadísticamente significativos (Tabla 6).

Factores asociados a los niveles valle de vancomicina según los modelos de regresión logística

Modelo 1: Nivel valle de vancomicina sub terapéutico vs terapéutico

Para este modelo se evaluaron 268 pacientes que tuvieron como desenlace a los niveles sub terapéuticos o terapéuticos de vancomicina. En el modelo no ajustado por confusores, no se encontró asociación significativa entre las dosis y los niveles sub terapéuticos. El grupo etario de escolares, comparado con lactantes, tuvo mayor probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos; mientras que, los pacientes con desnutrición tuvieron menor probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos. Por otro lado, en el modelo ajustado por confusores, se mantuvo la falta de asociación significativa entre las dosis y los niveles sub terapéuticos. En este modelo, el intervalo de dosis >6 horas incrementó la probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos; mientras que, la desnutrición disminuyó esta probabilidad. (Tabla 5a)

Modelo 2: Nivel valle de vancomicina supra terapéutico vs terapéutico

Para este modelo se evaluaron 177 pacientes que tuvieron como desenlace a los niveles supra terapéuticos o terapéuticos de vancomicina. En el modelo no ajustado por confusores, no se encontró asociación significativa entre las dosis y los niveles supra terapéuticos de vancomicina. Se encontró que la TFG baja, comparada con TFG normal, y el intervalo de dosis >6 horas incrementaron la probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos de vancomicina. En el modelo ajustado por confusores, las dosis <40 mg/kg/día disminuyeron la probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos de vancomicina; mientras que, la TFG baja, comparada con TFG normal, incrementó la probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos. (Tabla 5b)

Las variables identificadas en los dos modelos de regresión logística asociadas a los niveles valle de vancomicina fueron las mismas que en el modelo de regresión multinomial. Esto quiere decir que los resultados del modelo multinomial y de los dos modelos de regresión logística fueron consistentes.

VIII. DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos si existe asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina en pediatría. Los resultados del estudio muestran que los pacientes con prescripción de dosis <40 mg/kg/día tenían menor probabilidad de obtener niveles valle de vancomicina supra terapéuticos. Este resultado sugiere que se deberían revisar las guías sobre tratamiento con vancomicina prescribiendo dosis menores, al ser consideradas un factor protector de obtener niveles supra terapéuticos, asociados a nefrotoxicidad. Sin embargo, se requieren más estudios que evalúen la eficacia de dosis menores de vancomicina. Similar a nuestros resultados, un estudio que incluyó 167 pacientes menores de 19 años encontró que los pacientes con prescripción de dosis de vancomicina <40 mg/kg/día, tienen una menor probabilidad de obtener niveles supra terapéuticos ($p<0.001$) (9). Los estudios concluyen que las dosis de vancomicina ≤ 40 mg/kg/día son consideradas seguras; pero su eficacia aún no ha sido demostrada en niños, requiriendo mayor investigación (6,11,29).

Por otro lado, la probabilidad de obtener niveles valle sub terapéuticos de vancomicina es similar prescribiendo cualquiera de las dosis. En contraste, otros estudios que evaluaron la asociación entre la dosis y el nivel valle de vancomicina (ambas variables evaluadas de forma politómica) muestran que, incrementando las dosis de vancomicina se reduce significativamente la probabilidad de obtener niveles valle sub terapéuticos. Un estudio que evaluó 153 cursos de vancomicina en 140 pacientes de 1 mes a 18 años, mostró que, utilizando dosis de vancomicina >60 mg/kg/día, se reduce significativamente la proporción de niveles sub terapéuticos del 72% a 47% ($p<0.001$) (31). Otros autores que evaluaron 435 cursos de vancomicina en 295 pacientes de 1 mes a 18 años, encontraron una disminución significativa de la proporción de niveles sub terapéuticos cuando se incrementaban las dosis de vancomicina, sobre todo utilizando dosis >80

mg/kg/día, del 23.3% al 4.4% ($p < 0.001$) (13). En otro estudio que evaluó a 501 cursos de vancomicina en 397 pacientes de 1 mes a 18 años, se encontró un aumento significativo de niveles terapéuticos de vancomicina del 23.1% al 47.2% ($p < 0.001$), al incrementar las dosis de 40 mg/kg/día a 60 mg/kg/día. Sin embargo, una gran proporción de pacientes que reciben dosis de vancomicina de 60 mg/kg/día presentaron niveles sub terapéuticos (12). Estas diferencias con nuestros resultados se pudieron dar porque los estudios mencionados solo reportaron las asociaciones no ajustadas; por tanto, se desconoce el efecto que pudieran tener las variables confusoras en el análisis.

Esta ausencia de asociación entre las dosis y los niveles valle sub terapéuticos de vancomicina pudo deberse a que los dosajes valle de vancomicina fueron solicitados a pacientes con comorbilidades e infecciones severas como sepsis y shock séptico (14,19,32,33,41). Estos factores mencionados producen mayor permeabilidad capilar, así como mayor aporte de fluidos que incrementa el volumen de distribución al generar un tercer espacio. La vancomicina al ser un antibiótico hidrofílico, tiene mayor desplazamiento al tercer espacio, ocasionando que los niveles valle en sangre o plasma sean menores (22).

Nuestros resultados además muestran que la mayor proporción de paciente obtuvo niveles valle de vancomicina sub terapéuticos. Este resultado fue similar a lo encontrado en otros estudios, en donde más de la mitad de los pacientes obtuvieron estos niveles (8,13,18,30). La vancomicina es eliminada en un 75% mediante filtración glomerular y la depuración de vancomicina en niños es 2 a 3 veces más elevada comparado con adultos, por lo cual los niños tienen un mayor riesgo de tener niveles sub terapéuticos (21,31).

Con respecto a los objetivos secundarios, en nuestro estudio encontramos que todos los grupos etarios tuvieron una mayor proporción de niveles sub terapéuticos. Además, los pacientes en edad escolar (2-12 años) tuvieron mayor probabilidad de obtener niveles sub

terapéuticos, en el modelo bivariado, no encontrando asociación significativa en el modelo ajustado. Similar a nuestros resultados, otro estudio encontró que el 75% de los pacientes <6 años obtuvieron niveles sub terapéuticos de vancomicina, sugiriendo que la edad es un predictor de la depuración de vancomicina, que debe ser considerada en las estrategias de dosificación en niños (12). Así mismo, otros autores que evaluaron 229 cursos de vancomicina en 164 pacientes; encontraron que en los pacientes de 1 mes a 1 año y de 1-12 años, obtuvieron niveles sub terapéuticos de vancomicina en el 79.2% y 72.2% respectivamente. Además, las edades de 1-12 años estuvieron asociadas a tener niveles sub terapéuticos de vancomicina, comparados con otros grupos de edad ($p=0.006$) (19). Esto se debe a que en los niños más pequeños el volumen de distribución puede incrementar debido a una mayor reserva de líquido extracelular (44), y algunos factores como las comorbilidades pueden aumentar el volumen de distribución (14,19,32,33,43). Al evaluar la TFG, se encontró que los pacientes con TFG baja tuvieron mayor riesgo de obtener niveles supra terapéuticos. Similar a nuestros resultados, se ha reportado que en niños con injuria renal leve o moderada, los niveles valle de vancomicina fueron mayores en aquellos con TFG bajas (24); e incluso en los casos en donde la injuria renal llega a IRA, la probabilidad de obtener niveles valle de vancomicina supra terapéuticos se triplica (6).

Por otro lado, la probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos no se ve alterada por las diferentes TFG. Esto se contradice con otros estudios en donde se observó que los pacientes con TFG altas tuvieron mayor probabilidad de obtener niveles valle sub terapéuticos (31,38). Esta ausencia de variación en la probabilidad de obtener niveles valle sub terapéuticos podría deberse a otros mecanismos no estudiados que alterarían los niveles séricos de vancomicina, como los volúmenes de distribución, biodisponibilidad y la unión a proteínas (22,23).

Nuestros resultados también muestran que existe asociación entre el intervalo de dosis y los niveles valle de vancomicina. Los pacientes con un intervalo de dosis >6 horas tuvieron mayor probabilidad de obtener niveles sub terapéuticos, que de obtener niveles terapéuticos. Similar a nuestros resultados, un estudio encontró que los niños con intervalos de dosificación >6 horas de vancomicina, tuvieron mayor probabilidad de obtener niveles valle sub terapéuticos (31).

Nuestro estudio mostró que los pacientes con desnutrición tuvieron menor probabilidad de obtener niveles valle sub terapéuticos, que de obtener niveles valle terapéuticos. No se han encontrado estudios previos que evalúen la asociación entre la desnutrición y los niveles valle de vancomicina en pediatría. Sin embargo, un estudio sugiere que la desnutrición altera la función renal en los niños. Esto produce una disminución de las TFG en niños (40); por tanto, existiría mayor probabilidad de obtener niveles valle de vancomicina más elevados. En nuestro estudio, no encontramos asociación entre la desnutrición y los niveles supra terapéuticos.

Finalmente, al realizar el modelo exploratorio observamos un cambio en la significancia estadística del modelo bivariado (no significativo) al modelo ajustado solo por TFG e intervalo de dosis (significativo), la cual fue similar al modelo final. Este cambio en la significancia estadística pudo ocurrir debido al rol importante que tienen estas dos variables confusoras dentro del modelo. Como se había mencionado, la principal vía de eliminación de la vancomicina es a través del filtrado glomerular (70%) y en pediatría la depuración de vancomicina es de 2 a 3 veces mayor comparado con los adultos (21). Las comorbilidades y la severidad del proceso infeccioso también pueden incrementar la TFG (14). Por otro lado, mientras más corto es el intervalo de dosis, mayor es la probabilidad de obtener niveles terapéuticos de vancomicina (31). Tanto la TFG como el intervalo de dosis nos permiten aproximarnos a un esquema individualizado de dosificación de

vancomicina. Esto ocurre porque en los pacientes con TFG baja, indicativo de injuria renal, se requerirían dosis menores e intervalos de dosis > 6 horas. Asimismo, los pacientes con niveles supra terapéuticos de vancomicina, lo cual está asociado a nefrotoxicidad y por ende a injuria renal, requerirían dosis menores e intervalos de dosis > 6 horas (31). Por este motivo, consideramos que tanto la TFG como el intervalo de dosis, tienen un rol importante en el modelo, debido a que cuando la TFG está alterada produce cambios en las dosis prescritas y los intervalos de dosis. Además, consideramos que existe la posibilidad de que la variable TFG se pueda comportar como un modificador de efecto. Esto ocurriría porque las diferentes categorías de la TFG podrían alterar la magnitud de la asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina. Por lo cual se sugiere que, en las futuras investigaciones, se evalúe a la TFG como un potencial modificador de efecto entre la relación de la dosis y los niveles valle de vancomicina en pediatría.

IX. LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primero, no hubo asignación aleatoria a los grupos de dosificación porque las dosis de vancomicina fueron prescritas teniendo en cuenta la severidad del cuadro clínico y la localización de la infección. Por este motivo, las dosis más altas fueron indicadas en los pacientes más graves y con infecciones del sistema nervioso central. Esto nos pudo llevar a tener sesgo de selección. Segundo, existen confusores que no pudimos evaluar como las comorbilidades y la severidad del proceso infeccioso (sepsis y shock séptico). Se ha descrito que estas variables pueden alterar los parámetros de PK/PD de vancomicina produciendo que los niveles valle en sangre o plasma sean menores (14,19,32,33,43).

Sin embargo, a pesar de las limitaciones mencionadas, nuestro estudio tiene algunas características que daría aporte científico, además es novedoso en algunos aspectos. A nuestro conocimiento, es uno de los primeros estudios en evaluar la asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina en pediatría, considerando como el nivel terapéutico al valor de 10-15 $\mu\text{g/mL}$, según la actualización de la guía del 2020 para el uso de vancomicina (8). Este nuevo rango pretende evitar la nefrotoxicidad asociada al tratamiento con vancomicina en niños (8). A pesar de que nuestros resultados fueron consistentes, utilizando un modelo de regresión multinomial o dos modelos de regresión logística, consideramos que un modelo de regresión logística multinomial permite explicar mejor el fenómeno estudiado, al evaluar los tres posibles desenlaces en un solo modelo de regresión. De esta manera se evitarían problemas que podrían surgir al colapsar categorías extremas (niveles valle sub terapéuticos y supra terapéuticos), utilizar un solo punto de corte para generar una variable dicotómica, o generar varios modelos con desenlaces dicotómicos.

X. CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran que existe asociación significativa entre las dosis y el nivel valle de vancomicina. Los pacientes con prescripción de dosis <40 mg/kg/día tuvieron menor probabilidad de obtener niveles valle supra terapéuticos de vancomicina. Además, independientemente de las dosis administradas, la mayor parte de pacientes obtuvo niveles sub terapéuticos.

La TFG, el intervalo de dosis y el estado nutricional también tuvieron asociación significativa con el nivel valle de vancomicina.

En el análisis exploratorio, al ajustar la asociación entre dosis y niveles valle de vancomicina solo por TFG e intervalo de dosis, se observó un cambio en la significancia estadística comparado con el modelo bivariado. Por lo cual, se debe considerar a la TFG como un potencial modificador de efecto.

XI. RECOMENDACIONES

Recomendaciones en el ámbito de la investigación:

- Se deberían realizar estudios clínicos prospectivos que evalúen la asociación entre las dosis y el nivel valle de vancomicina en pediatría, mejorando la calidad metodológica del estudio.
- La asociación entre las dosis y el nivel valle de vancomicina debería ser evaluada en pacientes con parámetros de PK/PD de vancomicina similares. Por ejemplo, en pacientes del mismo grupo etario.
- Se sugiere que los futuros estudios evalúen la función renal antes del inicio de tratamiento con vancomicina.
- Se sugiere que futuros estudios evalúen la variable TFG como un potencial modificador de efecto en la asociación entre las dosis y los niveles valle de vancomicina.

Recomendaciones en el ámbito clínico:

- Se sugiere individualizar las dosis de vancomicina en los pacientes pediátricos, teniendo en cuenta los factores que puedan alterar los niveles valle de vancomicina.
- En pacientes similares a los estudiados, como se ha encontrado que la mayoría obtiene niveles sub terapéuticos, se recomienda el dosaje de los niveles valle de vancomicina, para asegurar que el paciente alcance niveles valle terapéuticos durante el tratamiento con vancomicina.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Purrello SM, Garau J, Giamarellos E, Mazzei T, Pea F, Soriano A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of the currently available treatment options. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2016;7:178–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2016.07.010>
2. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325–7.
3. Charles PGP, Ward PB, Johnson PDR, Howden BP, Grayson ML. Clinical Features Associated with Bacteremia Due to Heterogeneous *Staphylococcus aureus*. 2004;38.
4. Fiorito TM, Luther MK, Dennehy PH, LaPlante KL MK. Nephrotoxicity with Vancomycin in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(7):654–61.
5. Tina H. Dao, Ramzi Alsallaq, Joshua Parsons, Jose Ferrolino, Randall T. Hayden, Jeffrey E. Rubnitz IMR, Ashley Robinson, Elisa B. Margolis, Jason W. Rosch JW. Vancomycin Heteroresistance and Clinical Outcomes in Coagulase - Negative 2 *Staphylococcal* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;11(64):e00944-20.
6. Sinclair EA, Yenokyan G, McMunn A, Fadrowski JJ, Milstone AM, Lee CKK. Factors Associated With Acute Kidney Injury in Children Receiving Vancomycin. *Ann Pharmacother*. 2014;48(12):1555–62.
7. Yoo RN, Kim SH, Lee J. Impact of initial vancomycin trough concentration on

- clinical and microbiological outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in children. *J Korean Med Sci.* 2017;32(1):22–8.
8. Rybak, MJ, Le J, Lodise, TP, Levine DP, Bradley, JS, Liu, C, Mueller, BA P, MP, Wong-Beringer, A, Rotschafer, JC, Rodvold, KA, Maples, HD, Lomaestro B. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of 3 America, the Pediatric Infectious Diseases Society and the Society of Infectious. *Am J Heal Pharm.* 2020;
 9. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr [Internet].* 2011;158(3):422–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.019>
 10. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. 2011;52.
 11. Kim D Il, Im MS, Choi H, Lee J, Hwa E, Lee HJ. Therapeutic monitoring of vancomycin according to initial dosing regimen in pediatric patients. 2010;53(12):1000–5.
 12. Madigan T, Sieve RM, Graner KK, Banerjee R. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy.* 2013;33(12):1264–72.
 13. Eiland LS, English TM, Eiland EH. Assessment of Vancomycin Dosing and Subsequent Serum Concentrations in Pediatric Patients. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):582–9.

14. Durham SH, Garza KB, Eiland LS. Relationship between vancomycin dosage and serum trough vancomycin concentrations in pediatric patients with cystic fibrosis. *Am J Heal Pharm.* 2016;73(13):969–74.
15. Broome L, So T. An Evaluation of Initial Vancomycin Dosing in Infants , Children , and Adolescents. 2011;2011.
16. Durham SH, Simmons ML, Mulherin DW, Foland JA. An Evaluation of Vancomycin Dosing for Complicated Infections in Pediatric Patients. *Hosp Pediatr.* 2015;5(5):276–81.
17. Eiland LS, English TM, Iii EHE. Assessment of Vancomycin Dosing and Subsequent Serum Concentrations in Pediatric Patients BACKGROUND : OBJECTIVE : 2011;45.
18. Rainkie D, Ensom MHH, Carr R. Pediatric Assessment of Vancomycin Empiric Dosing (PAVED): a Retrospective Review. *Pediatr Drugs.* 2015;17(3):245–53.
19. Rajon K, Vaillancourt R, Varughese N, Villarreal G. Vancomycin use, dosing and serum trough concentrations in the pediatric population: A retrospective institutional review. *Pharm Pract (Granada).* 2017;15(2):1–7.
20. Fuda CCS, Fisher JF, Mobashery S. β -Lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: The adaptive resistance of a plastic genome. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(22):2617–33.
21. Henard S, Rabaud C. Glucopéptidos. 2012;16(12):1–5.
22. L. Escobar et al. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Rev Med Chile.* 2012;780–8.
23. Asín-prieto E, Rodríguez-gasc A. Applications of the pharmacokinetic / pharmacodynamic (PK / PD) analysis of antimicrobial agents. 2015;21:319–29.
24. Zhang H, Wang Y, Gao P, Hu J, Chen Y, Zhang L, et al. Pharmacokinetic

- Characteristics and Clinical Outcomes of Vancomycin in Young Children.
2016;(September 2015).
25. Limbago B. M100-S11, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Newsl.* 2001;23(6):49.
 26. Diaz R, Afreixo V, Ramalheira E, Rodrigues C, Gago B. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections and a systematic review. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. 2018;24(2):97–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.017>
 27. García C, Rijnders MIA, Bruggeman C, Samalvides F, Stobberingh EE, Jacobs J. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from hospitals in Peru. *J Infect.* 2012;65(5):406–11.
 28. El Saleeby CM, Miloslavsky M, Galler MF, Moawad I, Actis J, Cummings BM. The Impact of Pediatric-Specific Vancomycin Dosing Guidelines: A Quality Improvement Initiative. *Pediatrics.* 2017;139(6):e20162423.
 29. Jorgensen SCJ, Dersch-mills D, Timberlake K, Stewart JJ, Gin A, Dresser LD, et al. AUCs and 123s : a critical appraisal of vancomycin therapeutic drug monitoring in paediatrics. *J Antimicrob Chemother.* 2021;
 30. Baldoni A de O, da Silva SD, Rodrigues D, de Castro WV, Sanches C, Frade VP, et al. Determining the optimal vancomycin daily dose for pediatrics: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(11):1341–53.
 31. Buckel WR, Ghobrial S, Tamma PD, Milstone AM, Zhao Y, Hsu AJ. Risk Factors for Non-Therapeutic Initial Steady-State Vancomycin Trough Concentrations in Children and Adolescents Receiving High Empiric Doses of Intravenous Vancomycin. *Pediatr Drugs.* 2017;19(1):43–51.
 32. Inoue K, Tsuji D, Shimomura T, Shimoshikiryo T, Kadoiri T, Ishii H, et al.

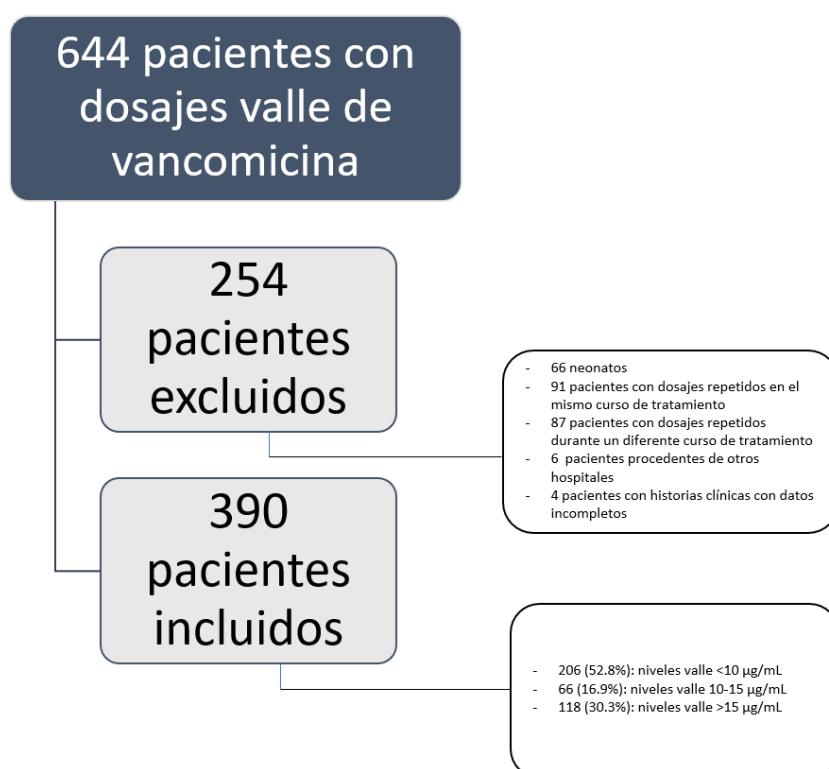
- Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit.* 2016;38(6):706–10.
33. Simon N, Guilhaumou R, Marsot A, Coze C, André N, Galambrun C, et al. Pediatric Patients With Solid or Hematological Tumor Disease. *Ther Drug Monit.* 2016;38(5):559–66.
34. Patel K, Crumby AS, Maples HD. Balancing Vancomycin Efficacy and Nephrotoxicity: Should We Be Aiming for Trough or AUC/MIC? *Pediatr Drugs.* 2015;17(2):97–103.
35. Chhim RF, Arnold SR, Lee KR. Vancomycin dosing practices, trough concentrations, and predicted area under the curve in children with suspected invasive staphylococcal infections. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(3):259–62.
36. Jennifer Le, PharmD, MAS, FCCP, BCPS-ID1, 2, John S. Bradley, MD1, 3, William Murray, PharmD3, Gale L. Romanowski, PharmD3, Tu T. Tran, PharmD2, Natalie Nguyen, PharmD1, Susan Cho, PharmD1, Stephanie Natale, PharmD3, Ivilynn Bui2, Tri M. Tran2, and Edmund P. Improved Vancomycin Dosing in Children Using Area-Under-the- Curve Exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):580–91.
37. Villena R, González CA, Drago M, Villareal M, Nalegach ME, Vásquez A. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. *Rev Chil infectología.* 2014;31(3):249–53.
38. Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, Bradley JS, Nazer LH, Tran TM, et al. Augmented Renal Clearance Using Population- Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients. 2017;1–7.
39. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of

- antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. 2013;
40. College AM. GLOMERULAR FILTRATION RATE IN MALNOURISHED CHILDREN. *J Evol Med Dent Sci.* 2019;8(20):1639–42.
 41. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Second. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale; 1988.
 42. Collection S, Use I. Vancomycin Assay. 2010;(44 mM):6–8.
 43. Legnani C, Poli D, Palareti G, Cosmi B, Tosetto A, Testa S, et al. Empiric vancomycin dosing in pediatric patients with congenital heart disease and the impact of cardiopulmonary bypass on trough concentrations. *Int J Lab Hematol.* 2015;38(1):42–9.
 44. Coté CJ, Lerman J, Ward RM, Lugo RA, Goudsouzian N. Pharmacokinetics and Pharmacology of Drugs Used in Children. *A Pract Anesth Infants Child.* 2009;89–146.
 45. Totapally BR, Machado J, Lee H, Paredes A, Raszynski A. Acute Kidney Injury During Vancomycin Therapy in Critically Ill Children. 2013;

XIII. ANEXOS

Anexo 1

Figura 1: Flujoograma de pacientes.



Anexo 2
Operacionalización de variables

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Niveles valle de vancomicina	Concentración sérica de vancomicina de aquellos pacientes con indicación por un periodo mayor o igual a 72 horas y tomada 30 minutos previos a la cuarta dosis	Concentración sérica valle de vancomicina tomada 30 minutos previos a la cuarta dosis y va a partir de 2 µg/mL. Será categorizada como “0” niveles sub terapéuticos (<10 µg/mL), “1” niveles terapéuticos (10-20 µg/mL) y “2” niveles supra terapéuticos (>20 µg/mL).	Valor numérico en µg/mL	Numérica continua	Variable dependiente	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Dosis de vancomicina	dosis diaria total de vancomicina administrada durante un periodo de 24 horas	dosis de vancomicina administrada en un periodo de 24 horas de acuerdo con la función renal. Será categorizada como <40 mg/kg/día=0 >=40 a <60 mg/kg/día=1 >=60 mg/kg/día=2	Valor numérico en mg	Numérica continua	Variable independiente	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Hospitalización en UCI	Paciente hospitalizado en UCI	Hospitalización en UCI durante el inicio de la terapia con vancomicina	Hospitalización no UCI=0 Hospitalización en UCI=1	Categorica/dicotómica	Covariable	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Diagnóstico infeccioso	Diagnóstico relacionado a proceso infeccioso actual	Diagnóstico infeccioso por el cual se prescribió la vancomicina durante el periodo de hospitalización	Sepsis=1 Shock séptico=2 Falla multiorgánica=3 Neumonía=4 Ventriculitis=5 Absceso cerebral=6 Endocarditis=7 Infección de piel y partes blandas=8 Gastroenteritis=9	Categorica/politómica	Covariable	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS

			Neutropenia febril=10			
Comorbilidad	Presencia de enfermedades coexistentes	Principal enfermedad no infecciosa coexistente	Cardiopatía congénita=1 Hidrocefalia=2 Leucemia=4 TPH=5 TOS=6	Categoría/politómica	Covariable	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Grupo etario	Grupo de personas que pertenecen a la misma clasificación de edad	Clasificación según edad pediátrica: lactantes de 29 días a 23 meses. Escolares de 2 a 12 años y adolescentes de 13 a 18 años.	Lactantes=1 Escolares=2 Adolescentes=3	Categoría/politómica	Covariable confusora	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Intervalo de dosificación	Intervalo entre cada dosis	Número de horas entre cada dosis de vancomicina	= 6 horas =0 Mayor a6 horas=1	Categoría/dicotómica	Covariable confusora	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Creatinina	Compuesto generado a partir de la degradación de la creatina en sangre, estima el funcionamiento renal	Nivel sérico de creatinina en mg/dL, utilizada para calcular la tasa de filtrado glomerular	Valor numérico en mg/dL	Numérica continua	Covariable confusora	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Tasa de filtrado glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo	Tasa de filtrado glomerular calculado mediante la fórmula de Schwartz y de acuerdo con la clasificación de KDIGO por grupo etario. Será categorizada como: Baja=0 Normal=1 Alta=2	Valor numérico en mL/min/1.73m ²	Numérica continua	Covariable confusora	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS

AUC/MIC	Área bajo la curva sobre el MIC	AUC= dosis diaria / depuración de vancomicina $clv=0.248 * peso^{0.75} * (0.48 / creatinina)$ $\wedge 0.361 * (\ln(\text{edad días}) / 7.8)$ $\wedge 0.995(13)$ Será categorizada como <400=0 >=400=1	Valor numérico en µg-hr/mL	Numérica continua	Variable media dora	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Peso	Magnitud de peso de un objeto	Peso en Kilogramos clasificada de acuerdo con la distribución de los datos	Valor numérico en kilogramos	Numérica continua	Covariable	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Talla	Altura de una persona	Medición de la altura de los pacientes pediátricos en centímetros	Valor numérico en centímetros	Numérica continua	Covariable	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Desnutrición aguda	Déficit de peso sin deterioro de la talla de acuerdo con los percentiles de la OMS	<-2 DE en los percentiles de crecimiento	Valor numérico	Numérica continua	Covariable confusora	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Desnutrición crónica	Déficit en la talla para la edad de acuerdo con los percentiles de la OMS	<-2 DE en los percentiles de crecimiento	Valor numérico	Numérica continua	Covariable confusora	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS
Estado nutricional	Desnutrición aguda y crónica	Desnutrido agudo o crónico Sin desnutrición	Desnutrido agudo o crónico=1 Sin desnutrición=0	Categorica/dicotómica	Covariable confusora	Historias clínicas SISGA LEN-PLUS

Anexo 3

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes y dosajes de vancomicina (n=390)

Características	N (%)
Sexo	
Femenino	175 (44.9)
Masculino	215 (55.1)
Peso (kg)*	15 (6.5-30)
Talla (cm)**	98.8±31.1
Desnutrición	
Si	155 (40.7)
No	226 (59.3)
Grupo etario	
Lactantes	176 (45.1)
Escolares	149 (38.2)
Adolescentes	65 (16.7)
Intervalo de dosis (horas)	
Mediana (RIC)	6 (6-6)
=6 horas	328 (84.1)
>6 horas	62 (15.9)
Creatinina(g/dL)*	0.3 (0.2-0.5)
Tasa de Filtrado Glomerular Fórmula de Schwartz (mL/min/m ²)	
Mediana (RIC)	174.9 (112.5-239.8)
Bajo	44 (11.3)
Normal	135 (34.7)
Alto	210 (54.0)
Hospitalización en UCI	
Si	62 (15.9)
No	328 (84.1)
Dosis de vancomicina (mg)	
<40mg/kg/día	100 (25.6)
40-60mg/kg/día	228 (58.5)
>60mg/kg/día	62 (15.9)
Niveles valle de Vancomicina (µg/mL)	
Sub terapéuticos: <10	206 (52.8)
Terapéuticos: 10-15	66 (16.9)
Supra terapéuticos: >15	118 (30.3)

*Mediana, RIC

**Media ± DE

Tabla 2. Factores asociados a niveles terapéuticos de vancomicina

Variables	Niveles valle de vancomicina			p
	Niveles Sub terapéuticos (n=263)	Niveles terapéuticos (n=83)	Niveles Supra terapéuticos (n=131)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Grupo etario*				
Lactante	74 (42.0)	33 (18.8)	69 (39.2)	< 0.001
Escolar	99 (66.4)	22 (14.8)	28 (18.8)	
Adolescente	33 (50.8)	11 (16.9)	21 (32.3)	
Sexo*				
Femenino	91 (52.0)	23 (13.1)	61 (34.9)	0.085
Masculino	115 (53.5)	43 (20.0)	57 (26.5)	
Hospitalización en UCI*				
No	179 (54.5)	54 (16.5)	95 (29.0)	0.273
Si	27 (43.6)	12 (19.4)	23 (37.0)	
Talla(cm)**	103.9±33.1	96.9±37.6	90.9±38.9	0.118
Desnutrición				
Si	65 (41.9)	32 (20.7)	58 (37.4)	< 0.001
No	139 (61.5)	32 (14.2)	55 (24.3)	
Intervalo*				
=6 horas	179 (54.6)	60 (18.3)	89 (27.1)	0.006
>6 horas	27 (43.6)	6 (9.7)	31 (44.3)	
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73m²) *				
Bajo	9 (20.5)	6 (13.6)	29 (65.9)	< 0.001
Normal	69 (51.1)	26 (19.3)	40 (29.6)	
Alto	128 (61.0)	33 (15.7)	49 (23.3)	
Creatinina (mg)***	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.2-0.7)	0.018
Dosis de vancomicina *				
<40 mg/kg/día	47 (47.0)	19 (19.0)	34 (34.0)	0.388
40-60 mg/kg/día	128 (56.1)	33 (14.5)	67 (29.4)	
>60 mg/kg/día	31 (50.0)	14 (22.6)	17 (27.4)	

*Prueba Chi cuadrado

**Prueba ANOVA, media ± DE

***Prueba Kruskal Wallis, mediana (RI)

Tabla 3. Factores independientemente asociados a los niveles valle de vancomicina (sub terapéuticos vs terapéuticos) en un modelo de regresión multinomial (n=390)

Sub terapéuticos vs terapéuticos						
Características	Bivariado			Regresión múltiple		
	RRR	IC95%	p	RRR	IC95%	p
Grupo etario						
Lactantes	Ref.			Ref.		
Escolares	2	1.1-3.7	0.027	1.6	0.8-3.3	0.161
Adolescentes	1.3	0.6-2.9	0.474	1.1	0.5-2.6	0.793
Tasa de filtrado glomerular						
Baja	0.6	0.2-1.7	0.321	0.3	0.1-1.4	0.126
Normal	Ref.			Ref.		
Alto	1.5	0.8-2.6	0.209	1.4	0.8-2.7	0.280
Hospitalización en UCI						
No	Ref.			Ref.		
Si	0.7	0.3-1.4	0.308	0.9	0.4-2.4	0.955
Intervalo de dosis						
=6 horas	Ref.			Ref.		
> 6 horas	1.5	0.6-3.8	0.387	4.5	1.4-18.4	0.015
Desnutrición						
No	Ref.			Ref.		
Si	0.5	0.3-0.8	0.009	0.5	0.3-0.9	0.027
Dosis de vancomicina						
<40mg/kg/día	0.6	0.3-1.2	0.179	0.6	0.3-1.3	0.670
40-60 mg/kg/día	Ref.			Ref.		
>60 mg/kg/día	0.6	0.3-1.2	0.137	0.7	0.3-1.5	0.387

Modelo de regresión multinomial de dosis y niveles valle de vancomicina, ajustado por tasa de filtrado glomerular, hospitalización en UCI, grupo etario, intervalo y estado nutricional.

RRR: ratio de riesgo relativo.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 3 (continuación). Factores independientemente asociados a los niveles valle de vancomicina (supra terapéuticos vs terapéuticos) en un modelo de regresión multinomial (n=390)

Supra terapéuticos vs terapéuticos						
Características	Bivariado			Regresión múltiple		
	RRR	IC95%	p	RRR	IC95%	p
Grupo etario						
Lactantes	Ref.			Ref.		
Escolares	0.6	0.3-1.2	0.162	0.5	0.2-1.1	0.091
Adolescentes	0.9	0.4-2.1	0.832	0.8	0.4-2.3	0.938
Tasa de filtrado glomerular						
Baja	3.1	1.1-8.6	0.026	4.1	1.1-15.9	0.040
Normal	Ref.			Ref.		
Alto	0.9	0.5-1.9	0.916	0.9	0.5-1.9	0.960
Hospitalización en UCI						
No	Ref.			Ref.		
Si	1.1	0.5-2.4	0.828	0.5	0.2-1.3	0.149
Intervalo de dosis						
=6 horas	Ref.			Ref.		
> 6 horas	3.3	1.3-8.3	0.014	3.7	0.9-14.2	0.060
Desnutrición						
No	Ref.			Ref.		
Si	1.1	0.6-1.9	0.865	0.8	0.4-1.5	0.484
Dosis de vancomicina						
<40mg/kg/día	0.9	0.4-1.8	0.723	0.3	0.1-0.8	0.018
40-60 mg/kg/día	Ref.			Ref.		
>60 mg/kg/día	0.6	0.3-1.4	0.220	0.7	0.3-1.6	0.389

Modelo de regresión multinomial de dosis y niveles valle de vancomicina, ajustado por tasa de filtrado glomerular, hospitalización en UCI, grupo etario, intervalo y estado nutricional.

RRR: ratio de riesgo relativo.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 4a. Análisis de regresión múltiple ajustado por la tasa de filtrado glomerular (Niveles sub terapéuticos vs terapéuticos)

Sub terapéuticos vs terapéuticos						
Características	Bivariado			Regresión múltiple		
	RRR	IC95%	p	RRR	IC95%	p
Tasa de filtrado glomerular						
Baja	0.6	0.2-1.7	0.321	0.6	0.2-2	0.428
Normal	Ref.			Ref.		
Alto	1.5	0.8-2.6	0.209	1.5	0.8-2.7	0.200
Dosis de vancomicina						
<40mg/kg/día	0.6	0.3-1.2	0.179	0.8	0.4-1.6	0.467
40-60 mg/kg/día	Ref.			Ref.		
>60 mg/kg/día	0.6	0.3-1.2	0.137	0.6	0.3-1.3	0.173

Modelo de regresión multinomial de dosis y niveles valle de vancomicina, ajustado por tasa de filtrado glomerular

RRR: ratio de riesgo relativo.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 4b. Análisis de regresión múltiple ajustado por la tasa de filtrado glomerular (Niveles supra terapéuticos vs terapéuticos)

Supra terapéuticos vs terapéuticos						
Características	Bivariado			Regresión múltiple		
	RRR	IC95%	p	RRR	IC95%	p
Tasa de filtrado glomerular						
Baja	3.1	1.1-8.6	0.026	4.8	1.5-14.7	0.007
Normal	Ref.			Ref.		
Alto	0.9	0.5-1.9	0.916	0.9	0.5-1.8	0.821
Dosis de vancomicina						
<40mg/kg/día	0.9	0.4-1.8	0.723	0.5	0.2-1.1	0.062
40-60 mg/kg/día	Ref.			Ref.		
>60 mg/kg/día	0.6	0.3-1.4	0.220	0.7	0.3-1.6	0.360

Modelo de regresión multinomial de dosis y niveles valle de vancomicina, ajustado por tasa de filtrado glomerular

RRR: ratio de riesgo relativo.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 5a. Factores independientemente asociados a niveles sub terapéutico de vancomicina (versus niveles terapéuticos) en modelo de regresión logística (n=268)

Sub terapéuticos vs terapéuticos						
Características	Bivariado			Regresión múltiple		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Grupo etario						
Lactantes	Ref.			Ref.		
Escolares	2	1.1-3.7	0.027	1.7	0.9-3.5	0.125
Adolescentes	1.3	0.6-2.6	0.474	1.2	0.5-2.9	0.701
Tasa de filtrado glomerular						
Baja	0.6	0.3-1.7	0.321	0.1	0.1-1.2	0.066
Normal	Ref.			Ref.		
Alto	1.5	0.9-2.7	0.209	1.5	0.8-2.7	0.245
Hospitalización en UCI						
No	Ref.			Ref.		
Si	0.7	0.3-1.4	0.308	1.1	0.4-2.8	0.865
Intervalo de dosis						
≤6 horas	Ref.			Ref.		
> 6 horas	1.5	0.6-3.8	0.387	12.2	1.4-103.6	0.022
Desnutrición						
No	Ref.			Ref.		
Si	0.5	0.3-0.8	0.009	0.5	0.3-0.9	0.018
Dosis de vancomicina						
<40mg/kg/día	0.6	0.3-1.2	0.179	0.6	0.3-1.4	0.240
40-60 mg/kg/día	Ref.			Ref.		
>60 mg/kg/día	0.6	0.3-1.2	0.137	0.8	0.4-1.7	0.526

Modelo de regresión logística de dosis y niveles valle de vancomicina, ajustado por tasa de filtrado glomerular, servicio de hospitalización, grupo etario, intervalo y estado nutricional.

OR: odds ratio

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 5b. Factores independientemente asociados a niveles supra terapéuticos de vancomicina (versus niveles terapéuticos) en modelo de regresión logística (n=177)

Características	Supra terapéuticos vs terapéuticos					
	Bivariado			Regresión múltiple		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Grupo etario						
Lactantes	Ref.			Ref.		
Escolares	0.6	0.3-1.2	0.162	0.5	0.2-1.2	0.130
Adolescentes	0.9	0.5-2.1	0.832	0.8	0.3-1.9	0.604
Tasa de filtrado glomerular						
Baja	3.1	1.4-8.6	0.026	3.7	1.1-13.2	0.036
Normal	Ref.			Ref.		
Alto	1.1	0.5-1.9	0.916	0.9	0.4-1.9	0.817
Hospitalización en UCI						
No	Ref.			Ref.		
Si	1.1	0.5-2.4	0.828	0.6	0.2-1.5	0.130
Intervalo de dosis						
=6 horas	Ref.			Ref.		
>6 horas	3.3	1.3-8.3	0.014	4.2	0.9-16.1	0.068
Desnutrición						
No	Ref.			Ref.		
Si	1.1	0.6-1.9	0.865	0.8	0.4-1.5	0.415
Dosis de vancomicina						
<40mg/kg/día	0.9	0.4-1.8	0.723	0.3	0.1-0.8	0.022
40-60 mg/kg/día	Ref.			Ref.		
>60 mg/kg/día	0.6	0.3-1.4	0.220	0.6	0.3-1.6	0.397

Modelo de regresión logística de dosis y niveles valle de vancomicina, ajustado por tasa de filtrado glomerular, servicio de hospitalización, grupo etario, intervalo y estado nutricional.

OR: odds ratio

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 6: Exploración de modelos que cambian la significancia estadística entre las categorías de la variable dosis <40 mg/kg/día y niveles supra terapéuticos de vancomicina

Supra terapéuticos vs terapéuticos			
Modelos	RRR	IC95%	p
Modelo 1 (bivariado)	0.9	0.4-1.8	0.723
Modelo 2	0.5	0.2-1.1	0.062
Modelo 3	0.5	0.2-1.1	0.072
Modelo 4	0.8	0.4-1.7	0.650
Modelo 5	0.9	0.4-1.8	0.683
Modelo 6	0.9	0.4-1.8	0.778
Modelo 7	0.4	0.1-0.8	0.019
Modelo 8 (final)	0.3	0.1-0.8	0.018

Modelo 1: No ajustado

Modelo 2: Ajustado por TFG

Modelo 3: Ajustado por Intervalo de dosis

Modelo 4: Ajustado por grupo etario

Modelo 5: Ajustado por hospitalización en UCI

Modelo 6: Ajustado por estado nutricional

Modelo 7: Ajustado por TFG e intervalo de dosis

Modelo 8: Ajustado por TFG, intervalo de dosis, grupo etario, hospitalización en UCI y estado nutricional