

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Vancomicina en perfusión continua para los recién nacidos prematuros. ¿Llegó el momento?

Rivas Fernández MA¹, Aparicio Sánchez JL²

¹Hospital Universitario General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés, Barcelona. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote. Las Palmas. España.

Correspondencia: M. Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

Palabras clave en español: vancomicina; ensayo clínico; perfusión continua intravenosa; neonatos.

Palabras clave en inglés: vancomycin; controlled trials; continuous intravenous infusion; neonates.

Fecha de recepción: 11 de noviembre de 2019 • **Fecha de aceptación:** 25 de noviembre de 2019

Fecha de publicación del artículo: 18 de diciembre de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:51.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Fernández MA, Aparicio Sánchez JL. Vancomicina en perfusión continua para los recién nacidos prematuros. ¿Llegó el momento? Evid Pediatr. 2019;15:51.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:51>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

Vancomicina en perfusión continua para los recién nacidos prematuros. ¿Llegó el momento?

Rivas Fernández MA¹, Aparicio Sánchez JL²

¹Hospital Universitario General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés, Barcelona. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote. Las Palmas. España.

Correspondencia: M. Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

Artículo original: Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous versus intermittent vancomycin infusions in infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2019;143:e20182179.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la perfusión continua de vancomicina mejora la actual forma de administración intermitente en cuanto a su biodisponibilidad y requiere además dosis diarias totales más bajas para alcanzar la concentración deseada, sin que se detecten efectos adversos asociados.

Comentario de los revisores: aunque los resultados se muestren alentadores, el presente trabajo contiene limitaciones que, por el momento, no nos permitirían garantizar que la perfusión continua de vancomicina sea una alternativa segura ni tampoco si resultaría coste-efectiva.

Palabras clave: vancomicina; ensayo clínico; perfusión continua intravenosa; neonatos.

Continuous perfusion of vancomycin for premature infants. Has the time come to start with it?

Abstract

Authors' conclusions: the continuous perfusion of vancomycin succeeds in improving the results of the current standard procedure of intermittent administration, in terms of achievements of target concentrations, with the addition of also requiring lower total daily doses to reach the desired concentration, and without being able to find associated adverse effects.

Reviewers' commentary: although the results seem very encouraging, this work contains limitations that, for the time being, would not allow us to guarantee that continuous infusion of vancomycin is a safe alternative, nor to affirm that it is cost-effective.

Key words: vancomycin; controlled trials; continuous intravenous infusion; neonates.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si en lactantes prematuros (RNP), la administración de vancomicina a través de una bomba de perfusión continua (VC) mejora el inicio de su difusión celular y concentración en sangre, respecto a administrarla de forma intermitente (VI), así como comparar la frecuencia de los efectos adversos asociados con el fármaco.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Emplazamiento: 2 unidades neonatales, en hospitales terciarios de Australia.

Población de estudio: fueron incluidos 111 recién nacidos prematuros (RNP) de edad gestacional superior a 25 semanas y edad cronológica inferior a 90 días, que –por algún motivo– precisaran vancomicina. Los criterios de exclusión fueron tener alergia a los glucopéptidos, sufrir insuficiencia renal, estar sometidos a oxigenación por membrana extracorpórea o haber recibido vancomicina en las 72 horas previas.

Intervención: se realizó una aleatorización de dos grupos (grupo de perfusión intermitente [GVI] y grupo de perfusión continua [GVC]) con una relación 1:1 mediante bloques estratificados por ambos centros con ordenador y con ocultamiento de la asignación a través de sobres cerrados y opacos. No se llevó a cabo cegamiento.

Todos los RNP incluidos recibieron una dosis de carga de 15 mg/kg infundida durante 1 hora. Posteriormente el resto de las dosis se repartieron o de forma continua (GVC) o bien cada 4 horas (GVI).

Medición del resultado: la medida de resultado principal fue la diferencia en la proporción de participantes que alcanzaron la concentración de vancomicina deseada, una vez el fármaco hubo alcanzado su umbral de tiempo de vida media.

Los resultados secundarios fueron la diferencia en la proporción de participantes que experimentaron efectos adversos relacionados con la vancomicina, el tiempo que tardó la vancomicina en alcanzar los niveles deseados, y determinar su farmacocinética y farmacodinamia utilizando un modelo de efectos mixtos.

Resultados principales: los pacientes tenían un promedio de 23 días de edad al inicio del estudio. Las medias de peso al nacer y edad gestacional estuvieron bien equilibradas en ambos grupos y fueron 2271 g (desviación estándar (DE): 1034) y 34,2 semanas (DE 4,8) respectivamente. La proporción de RNP que lograron las concentraciones objetivo en el primer nivel fueron mayores para el GVC en comparación con el GPI (45 a 53 [85%] frente a 21 a 51 [41%]) ($p = 0,001$). Se requirieron menos ajustes de dosis en el GVC (mediana 0; rango 0-1) comparado con el GPI (mediana 1; rango 0-3) ($p = 0,001$). Para el GVC, la reducción absoluta del riesgo (RAR) fue de -44,52% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 60,98 a -28,07), el riesgo relativo (RR) 2,1 (IC 95: 1,48 a 2,98) y la reducción relativa de riesgo (RRR) -110,24%, -198,11% a -48,27%. La dosis diaria promedio requerida para alcanzar las concentraciones objetivo fue menor en el GVC comparado con el GPI (40,6 [DE 10,7] frente a 60,6 [DE 53,0] mg/kg por día, respectivamente) ($p = 0,01$). Ningún RNP murió de sepsis; un RNP en el GVC falleció por complicaciones de su cardiopatía congénita.

No se planearon análisis de subgrupos para determinar si hubo relación entre la infusión del tratamiento y otras variables ni se llevó a cabo análisis de sensibilidad.

Las pérdidas (6%) estuvieron justificadas, afectaron por igual a ambos grupos y se realizó análisis por intención de tratar para 104 de los 111 RNP aleatorizados.

Conclusión: la administración de vancomicina mediante perfusión continua (PC) se asocia con lograr alcanzar antes y mejor las concentraciones en sangre deseadas, en comparación con la infusión intermitente de vancomicina cada 4 horas. Además, con PC se requieren dosis diarias menores para alcanzar los niveles objetivo, respecto a la PI. No existe diferencia en la tasa de efectos adversos relacionados con los fármacos.

Conflicto de intereses: no se refieren.

Fuente de financiación: Instituto de Investigación Infantil Murdoch.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la sepsis neonatal (de inicio precoz o bien tardío) sigue suponiendo un problema con cierta prevalencia en las unidades neonatales¹. La potencial morbilidad y mortalidad de sus complicaciones obligan a instaurar tratamientos antibióticos, en ocasiones con vancomicina. Se desconoce si la perfusión continua de vancomicina, respecto a su administración habitual de forma intermitente, tal vez mejoraría los niveles plasmáticos –en ocasiones infraterapéuticos– sin añadir efectos indeseables (como, por ejemplo, incompatibilidad con otros fármacos o nefrotoxicidad). Por tanto, mejorar el conocimiento sobre las opciones disponibles para administrar la vancomicina justificaría sobradamente realizar el presente trabajo.

Validez o rigor científico: la pregunta clínica es clara y está bien formulada. La población incluida, en promedio, fue de edad gestacional y posnatal similares (34 semanas y 23 días respectivamente), lo que no pudo originar confusión, pues la farmacocinética de la vancomicina difiere para estas variables². Se usaron diferentes métodos para aleatorizar a los pacientes, lo que resulta inusual, si bien ese dato no tendría por qué comprometer los resultados. El ensayo no fue cegado, pero las variables son objetivas e independientes del observador, por lo que consideramos que difícilmente pudo ser causa de sesgo. No fue posible estratificar los casos para llevar a cabo un análisis de subgrupos, pues la muestra resultó escasa.

Se calculó un tamaño muestral de 200 casos. Sin embargo, fueron reclutados 111 recién nacidos (RN), lo que reduciría la potencia del análisis, a pesar de lo cual la diferencia resultó ser estadísticamente significativa. No obstante, opinamos que este hecho sí pudo afectar a su capacidad para detectar datos sobre la seguridad, como nefrotoxicidad o mortalidad secundaria a sepsis. Máxime cuando no se recogió ningún tipo de información sobre ototoxicidad.

Las pérdidas no afectaron por igual a ambos grupos, aunque un diagrama de flujo describe sus causas. Se llevó a cabo un análisis por intención de tratamiento, pero no fue calculado para el total de pacientes aleatorizados.

Importancia clínica: el presente trabajo muestra que la VC supera a la VI en alcanzar niveles plasmáticos estables. El número de pacientes que sería necesario tratar con vancomicina en perfusión continua para producir la concentración sérica deseada en uno de ellos sería 3 (NND: 3 [IC 95: 2 a 4]). La diferencia descrita resultaría clínicamente relevante pues, además, mejora en más de un 20% su concentración deseada, y requiere tan solo un ajuste de dosis, además de menores dosis diarias totales para lograr niveles terapéuticos. No se

recogió información sobre el impacto que podría tener la VC -en comparación con VI- a nivel de los resultados clínicos en infecciones por gérmenes gran-positivos. Y las limitaciones descritas tampoco permitirían concluir que ambas opciones se muestren igual de seguras.

Existen algunos estudios observacionales en recién nacidos y lactantes^{3,4}, donde quienes recibieron VC mostraron una mejoría en conseguir las concentraciones sanguíneas deseadas (del 82 frente al 46% respectivamente) sin que manifestasen efectos adversos relacionados.

No existen estudios de coste-efectividad, si bien los trabajos llevados a cabo en población adulta revelan una significativa reducción de los costos con VC⁵.

Aplicabilidad en la práctica clínica: aunque administrar vancomicina en perfusión continua podría resultar clínicamente beneficioso, el escaso tamaño muestral analizado otorgaría baja confiabilidad a los resultados sobre sus posibles reacciones adversas. Serían necesarios nuevos estudios sobre su seguridad antes de recomendarlo a una población tan vulnerable como los RN prematuros.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Sastre J, Coto Cotallo G, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2000; 30:149-57.
2. Sanahuna Sanahuna M, Galduf Cabañas J, Carrera Merino A, Monte Boquet E, Gallego García C, Aparici Bolufer J. Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de vancomicina en neonatos prematuros de bajo peso al nacimiento. *Farm Hosp.* 1997;21:29-33.
3. Patel AD, Anand D, Lucas C, Thomson AH. Continuous infusion of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child.* 2013;98:478-9.
4. Whitticase L, Holder G, Cawsey M, Bedford-Russell A. An audit of vancomycin plasma concentrations when vancomycin is administered by continuous intravenous infusion in neonates. *Arch Dis Child.* 2016;101:e2.
5. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2460-7.