



## Population Pharmacokinetic Study of Vancomycin in Preterm Neonates

Paulo CACERES GUIDO <sup>1,2</sup>, Monica TRAVAGLIANTI <sup>2</sup>, Graciela CASTRO <sup>3</sup>,  
Nieves LICCIARDONE <sup>4</sup>, Oscar FERREYRA <sup>4</sup>, Silvia VIETRI <sup>5</sup>,  
Gabriel MATO <sup>2</sup>, Viviana NISELMAN <sup>5</sup> & Paula SCHAIQUEVICH <sup>1,6\*</sup>

<sup>1</sup> *Clinical Pharmacokinetics Unit, <sup>2,3,4</sup> Services of Pharmacy, Neonatology and Laboratory,  
Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

<sup>5</sup> *Department of Mathematics, Faculty of Pharmacy and Biochemistry,  
University of Buenos Aires, Argentina*

<sup>6</sup> *National Scientific and Technical Research Council (CONICET), Buenos Aires, Argentina*

---

**SUMMARY.** The aim was to characterize the population pharmacokinetics of vancomycin in preterm neonates and identify related covariates. 140 preterm neonates received a 1-h infusion of vancomycin at Hospital JP Garrahan between 2008-2012 and were subjected to therapeutic monitoring. Pharmacokinetic data was analyzed by means of nonlinear mixed-effects modeling. A total of 31 demographic and patient characteristics were analyzed as covariates. A one-compartment model with combined residual error was fit to vancomycin concentrations. Large between-subject variability was observed in elimination rate constant ( $k_e$ , 64%) and volume of distribution ( $V$ , 58%). The covariate analysis indicated that the most significant covariates were body weight and serum creatinine, explaining in total 16% and 40% of the between-subject variability for vancomycin  $k_e$  and  $V$ , respectively. We developed a population pharmacokinetic model identifying patient covariates related to vancomycin disposition in preterm neonates. The model may be translated into the clinics to aid individualizing vancomycin dosing.

**RESUMEN.** El objetivo fue caracterizar la farmacocinética poblacional de vancomicina en neonatos prematuros e identificar covariables relacionadas. Ciento cuarenta neonatos prematuros recibieron una infusión de 1 h de vancomicina en el Hospital J.P. Garrahan entre 2008 y 2012 y fueron sometidos a seguimiento terapéutico. Los datos farmacocinéticos se analizaron por medio de modelado de efectos mixtos no lineal. Se analizaron un total de 31 características demográficas y de pacientes como covariables. Un modelo de un compartimiento con error residual combinado fue aplicado a las concentraciones de vancomicina. Se observó una gran variabilidad entre sujetos en la constante de eliminación ( $k_e$ , 64%) y en el volumen de distribución ( $V$ , 58%). El análisis de covarianza indicó que la mayoría de las covariables de significación fueron el peso corporal y la creatinina sérica, explicando en total el 16 y el 40% de la variabilidad entre sujetos para  $k_e$  y  $V$  de vancomicina, respectivamente. Se ha desarrollado un modelo de farmacocinética poblacional para identificar covariables del paciente relacionadas con la disposición de vancomicina en neonatos prematuros. El modelo puede ser transferido a la clínica para ayudar a individualizar la dosificación de vancomicina.

---

**KEY WORDS:** Vancomycin, Population pharmacokinetics, Preterm; neonates.

\*Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* paula.schaiquevich@gmail.com