



Farmacocinética de vancomicina en niños hospitalizados en una unidad de paciente crítico

Carlos Acuña, Jorge Morales, Cecilia Castillo y Juan P. Torres

Pharmacokinetics of vancomycin in children hospitalized in a critical care unit

Introduction: Monitoring PK/PD of vancomycin with basal and peak serum levels and the area under the curve of drug exposure 24 h/MIC (ABC 24 h/MIC) could optimize the management of children. **Objective:** To study the PK of vancomycin in children hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), assessing PK/PD parameters with ABC 24 h/MIC. **Methods:** Retrospective, descriptive study in the PICU (Hospital Luis Calvo Mackenna) between January 2008-March 2010. We included children < 18 years who required antimicrobial treatment with vancomycin for suspected/confirmed staphylococcal infection using a dose of 40 mg/kg/day. Plasmatic levels were performed one hour postinfusion and 30 min prior to the next dose. The following PK/PD parameters were calculated: vancomycin clearance, elimination rate constant, volume of distribution, half-life (T_{1/2}) and ABC 24 h/MIC. **Results:** We enrolled eighty-four children. According to ABC 24 h/MIC obtained, 54% (45/84) of children reached an optimal level (> 400 mg*hr/L). Based on the traditional PK/PD parameters, 49% of cases (41/84) presented a basal level of vancomycin in the therapeutic range (5-15 µg/mL) and of those, only 39% (16/41) had a ABC 24 h/MIC over 400 mg*hr/L. **Discussion:** Based on our results, children admitted to PICU could be exposed to sub therapeutic doses of vancomycin. We recommend to implement tailored antimicrobial treatment monitoring vancomycin PK/PD parameters.

Key words: Vancomycin, pharmacokinetics, sepsis, children.

Palabras clave: Vancomicina, farmacocinética, sepsis, niños.

Hospital Luis Calvo Mackenna,
Santiago, Chile.

Unidad de Paciente Crítico (CA, CC).
Unidad de Farmacia Clínica (JM).
Facultad de Medicina, Universidad
de Chile, Santiago.
Departamento de Pediatría y Cirugía
Infantil Oriente (JPT).

Los autores declaran no tener
conflictos de interés
Este trabajo no contó con fuentes
de financiamiento.

Recibido: 24 de abril de 2013
Aceptado: 5 de septiembre de 2013

Correspondencia a:
Jorge Morales Vallespín
farmaciaclinica@calvomackenna.cl

Introducción

El shock séptico en pediatría se asocia a la liberación de mediadores inflamatorios e hipovolemia secundaria grave que requiere administración enérgica de volumen¹, lo cual contribuye a variaciones importantes en el volumen de distribución (Vd) de los fármacos en niños^{2,3}. Para un adecuado uso de antimicrobianos en infecciones graves se deben considerar las variaciones de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) debido al estado de inflamación sistémica (en inglés *systemic inflammatory response syndrome- SIRS*)^{4,5}.

Los parámetros PK/PD más relevantes para el uso de antimicrobianos que relacionan el tiempo de exposición del fármaco y su efecto farmacológico, son: el tiempo en que la concentración plasmática está sobre la concentración inhibitoria mínima del microorganismo (T > CIM), el valor en que la concentración máxima o pico se mantiene sobre la CIM del microorganismo (C_{max}/CIM) y el área bajo la curva de exposición del fármaco en 24 h sobre la CIM (ABC 24 h/CIM)⁶⁻⁸.

Existen estudios *in vitro* e *in vivo* con vancomicina donde se han comparado estos parámetros con la eficacia clínica y microbiológica, recomendándose utilizar ABC 24 h/CIM como una herramienta válida para estimar

el éxito clínico y microbiológico del tratamiento antimicrobiano⁹⁻¹¹. Moise-Broder y cols.¹², demostraron en 160 adultos con infección respiratoria baja causada por *Staphylococcus aureus* que la respuesta clínica y microbiológica a vancomicina fue superior en pacientes con mayor ABC 24 h/CIM, sin encontrar relación con el porcentaje de tiempo en que la concentración plasmática de vancomicina se mantuvo sobre la CIM. El mismo grupo¹³, describió el uso de ABC 24 h/CIM para estimar el éxito clínico y microbiológico del tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica por *S. aureus*, mostrando que un ABC 24 h/CIM > 345 mg*hr/L se relacionó con un mejor éxito clínico y cuando fue > 850 mg*hr/L, con un mejor éxito microbiológico^{14,15}.

En pediatría, y más aún en niños con patologías críticas, no se conoce si los modelos PK/PD descritos en adultos ofrecen ventajas farmacológicas al usar ABC 24 h/CIM > 400 mg*hr/L para obtener un mejor éxito clínico y microbiológico en el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus*¹⁷. Un estudio realizado por Giachetto y cols.¹⁷, describió 23 pacientes pediátricos que ingresaron a la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico (UPCP) en los que los parámetros PK/PD fueron muy variables y sólo un grupo menor de pacientes tuvo ABC 24 h/CIM en un rango óptimo para efectividad terapéutica. Con estos



antecedentes, parece razonable considerar la medición de concentraciones plasmáticas de vancomicina en esta población.

El objetivo de este estudio fue determinar los parámetros farmacocinéticos y el ABC 24 h/CIM en niños ingresados en la UPCP que utilizaron dosis habituales de 40 mg/kg/día de vancomicina y evaluar si existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos por edad en los pacientes pediátricos \geq dos años y $<$ dos años.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo en la UPCP del Hospital Luis Calvo Mackenna en Santiago, Chile entre enero del año 2008 y marzo de 2010. Se incluyeron pacientes $<$ 18 años que requirieron tratamiento antimicrobiano con vancomicina (Hospira®, Suiza) por sospecha o confirmación de infección por *S. aureus* y recibieron dosis de 10 mg/kg cada 6 h (40 mg/kg/día) en las primeras 24 h de su ingreso a la UPCP. Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron dosis de carga de 15 mg/kg de vancomicina, los que fueron sometidos a terapia de reemplazo renal (hemo/peritoneo-dialisis) y los pacientes con antecedente de alergia a vancomicina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Los pacientes enrolados recibieron a la hora cero una infusión de vancomicina intravenosa durante 60 minutos, que fue repetida cada 6 h. Se realizó medición de concentraciones plasmáticas de vancomicina en 1 mL de sangre

sin centrifugar, una hora post-infusión (nivel pico, valor de referencia 25-40 $\mu\text{g/mL}$) y 30 min antes de la siguiente dosis (nivel basal, valor de referencia 5-15 $\mu\text{g/mL}$), una vez que se cumplieron 5-7 vidas medias del fármaco (48 h luego del inicio del tratamiento con vancomicina). Para la medición de las concentraciones plasmáticas se utilizó la técnica de inmunoensayo de polarización de fluorescencia (TDxFLx, Abbott Laboratories, IL, EE.UU.), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Análisis del modelo farmacocinético

El modelo mono-compartmental fue utilizado para el seguimiento farmacocinético el que consistió en la medición de concentraciones plasmática basales y pico de vancomicina una vez que se alcanzó el estado de equilibrio. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando métodos bayesianos con los *software Therapeutic Drug Monitoring System 2000* y *LEXI calc*, determinándose el *clearance* de vancomicina (Cl vancomicina), la constante de eliminación (ke), el volumen de distribución (Vd), la vida media ($T_{1/2}$) y ABC 24 h/CIM (valor de referencia \geq 400 $\text{mg}^*\text{h/L}$ y considerando CIM de 1 $\mu\text{g/mL}$ para *S. aureus*).

Análisis estadístico

La comparación de las variables entre grupos se realizó por prueba de T-Student o prueba de Mann-Whitney, de acuerdo a la distribución de los datos. Se utilizó χ^2 con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher para la asociación entre variables categóricas. Los cálculos de parámetros farmacocinéticos se realizaron con el *software* de farmacocinética *Therapeutic Drug Monitoring System 2000*. La significancia estadística utilizada fue de $p < 0,05$ y para todos los análisis estadísticos se utilizó el programa Sigma Stat 3.0 (SPSS Science, Chicago, IL).

Resultados

Se enrolaron 84 pacientes tratados con vancomicina, de los cuales 43 fueron varones, con un promedio de edad de 4,6 años (rango 0-16). La patología de base de los pacientes fue: 19% sospecha de endocarditis, 17% tuvo un trasplante hepático/renal, 15% presentó un episodio de neutropenia febril, 10% desarrolló un *shock* séptico, 8% tuvo neumonía y 6% correspondió a pacientes quemados graves.

Parámetros farmacocinéticos comparando grupos etarios

Las concentraciones séricas de vancomicina, los parámetros farmacocinéticos y ABC 24 h/CIM de niños $<$ 2 años y \geq 2 años de edad se muestran en la Tabla 1.

La mediana de la dosis indicada de vancomicina fue de 40 mg/kg/día. Los volúmenes de distribución (VD)

Tabla 1. Parámetros PK/PD de acuerdo al grupo etario en niños hospitalizados en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico que recibieron tratamiento con vancomicina

Parámetro PK/PD	$<$ 2 años (n: 47)	\geq 2 años (n: 34)	p
Peso kg (mediana, p25-75)	6,5 (5-8)	26 (17-36)	$<$ 0,001
Dosis de vancomicina mg/kg/día (mediana, p25-75)	40 (40-40)	40 (40-40)	0,09
T $\frac{1}{2}$ (h) (mediana, p25-75)	3,6 (2,2-5,5)	3,8 (2,7-10,6)	0,18
Ke (L/h) (mediana, p25-75)	0,19 (0,12-0,3)	0,18 (0,06-0,25)	0,18
VD (L/Kg)	0,54 (0,42-0,89)	0,62 (0,41-1,04)	0,34
Cl Vancomicina (L/h) (mediana, p25-75)	0,67 (0,39-1,15)	2,63 (1,53-3,73)	$<$ 0,001
Niveles basales de vancomicina ($\mu\text{g/mL}$) (mediana, p25-75)	11,04 (5,9-17,6)	11,43 (5,6-22,5)	0,45
Niveles pico de vancomicina ($\mu\text{g/mL}$) (mediana, p25-75)	24,2 (15,7-32,3)	25,4 (17,3-36,7)	0,73
ABC 24 h/CIM ($\text{mg}^*\text{h/L}$) (mediana, p25-75)	430,7 (242,2-612,7)	410,6 (261,5-689,1)	0,63

$T_{1/2}$: tiempo de vida media de vancomicina; Ke: constante de eliminación; VD: volumen de distribución; Cl: *clearance*; ABC 24 h/CIM: área bajo la curva de exposición del fármaco en 24 h sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM).



< 2 años y \geq 2 años fueron similares (0,54 L/kg versus 0,62 L/kg, respectivamente; p : 0,34). La vida media ($T_{1/2}$) y la constante de eliminación (K_e) entre ambos grupos etarios no presentó diferencias significativas (p : 0,18 en ambas comparaciones).

El *clearance* de vancomicina (Cl vancomicina) fue significativamente mayor en los niños > dos años (2,63 L/h versus 0,67 L/h; p < 0,001).

No se observaron diferencias significativas al comparar los dos grupos etarios en relación a las concentraciones plasmáticas basales, pico y ABC 24 h/CIM de vancomicina.

ABC 24 h/CIM en relación a parámetros PK/PD tradicionales

De acuerdo con el ABC 24 h/CIM obtenido, 54% (45/84) de los niños alcanzó un nivel óptimo deseado (> 400 mg*h/L). De los casos que presentaron un ABC 24 h/CIM no óptimo (39/84; 46%), 26 de ellos (66%) tuvieron concentraciones plasmáticas basales de vancomicina en rango terapéutico (5-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$)¹⁸ según los parámetros farmacocinéticos tradicionales. Según el análisis por parámetros farmacocinéticos tradicionales, 49% de los casos (41/84) tuvo concentraciones plasmáticas basales de vancomicina en rango terapéutico (5-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$)¹⁸ y de ellos, sólo 39% (16/41) presentó un ABC 24 h/CIM mayor a 400 mg*h/L. De esta manera, 61% (25/41) de los pacientes no alcanzó un nivel óptimo deseado de ABC 24 h/CIM (Figura 1).

Al estudiar aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas basales de vancomicina entre 5,0 y 9,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, no alcanzaron una ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L el 84% de los casos. Por otra parte, aquellos con concentraciones plasmáticas de vancomicina basales entre 10,0 a 14,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, en 81% de los casos tuvieron una ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L (p < 0,0001).

ABC 24 h/CIM en relación a parámetros farmacocinéticos según grupo etario

Al comparar ABC 24 h/CIM versus parámetros farmacocinéticos según grupo etario (< 2 años y \geq 2 años) (Figura 2), destaca la correlación directamente proporcional entre concentraciones plasmáticas de vancomicina y ABC 24 h/CIM en pacientes < 2 años con un $R^2 = 0,85$ y entre concentraciones pico de vancomicina y ABC 24h/CIM en < 2 años, con un $R^2 = 0,85$.

Discusión

En el presente estudio, los parámetros farmacocinéticos tradicionales (VD, $T_{1/2}$ y concentraciones plasmáticas basal y pico) estuvieron dentro de rangos terapéuticos en niños ingresados a la UCP y que recibieron una dosis de vancomicina (mediana) de 40 mg/kg/día. Sin

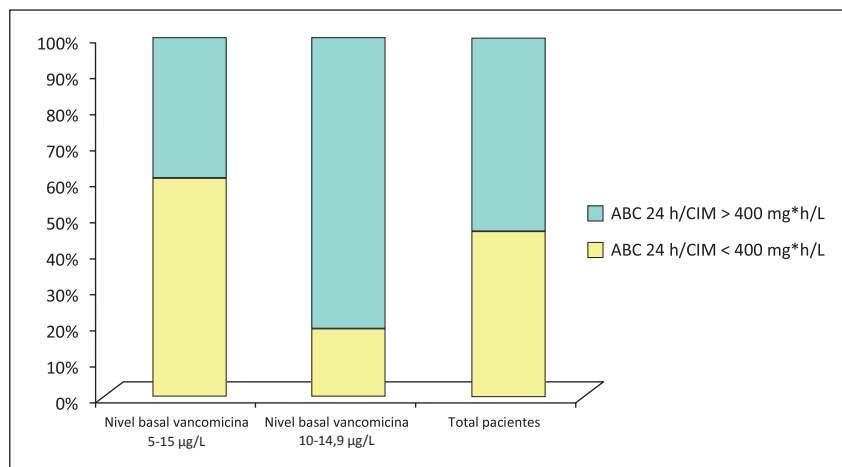


Figura 1. Área bajo la curva de exposición del fármaco en 24 h sobre la concentración inhibitoria mínima (ABC 24 h/CIM) en relación a parámetros PK/PD tradicionales (concentraciones plasmáticas basales y pico de vancomicina) en niños hospitalizados en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico que recibieron tratamiento con vancomicina.

embargo, el análisis de ABC 24 h/CIM mostró que sólo 54% de los niños alcanzó un valor óptimo deseado de 400 mg*h/L. Además, se demostraron diferencias significativamente menores en los valores de ABC 24 h/CIM cuando existieron concentraciones plasmáticas basales de vancomicina entre 5,0 y 9,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, comparado con niños con concentraciones basales de 10-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁸ (p < 0,0001). Con concentraciones plasmáticas basales de vancomicina de 5,0 a 9,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 84% de los pacientes tuvo una ABC 24 h/CIM < 400 mg*h/L, mientras que niños con concentraciones basales de 10-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, sólo 16% de los pacientes tuvo ABC 24 h/CIM < 400 mg*h/L. También fue posible relacionar valores de concentraciones plasmáticas pico de vancomicina en el rango de 28-35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L. Finalmente, en el grupo de niños bajo 2 años de edad existió una relación lineal entre las concentraciones plasmáticas basales, las concentraciones pico, el CI de vancomicina y el ABC 24 h/CIM.

Los pacientes con patología crítica presentan una respuesta inflamatoria sistémica que altera los parámetros PK/PD, determinando un Vd real mayor al Vd teórico, influyendo en las concentraciones plasmáticas obtenidas de vancomicina¹⁹. A esto se suman situaciones clínicas que incluyen intervenciones terapéuticas y condiciones fisiológicas del paciente que aumentan el Vd (uso de fármacos vasoactivos, cargas de volumen con cristaloides o coloides e incremento del *clearance* de creatinina)²⁰.

A pesar de obtener valores promedio de parámetros PK/PD terapéuticos en la población crítica pediátrica de nuestro estudio, se evidenciaron diferencias significativas cuando se determinó el número de pacientes que alcanzaron ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L. La mitad de

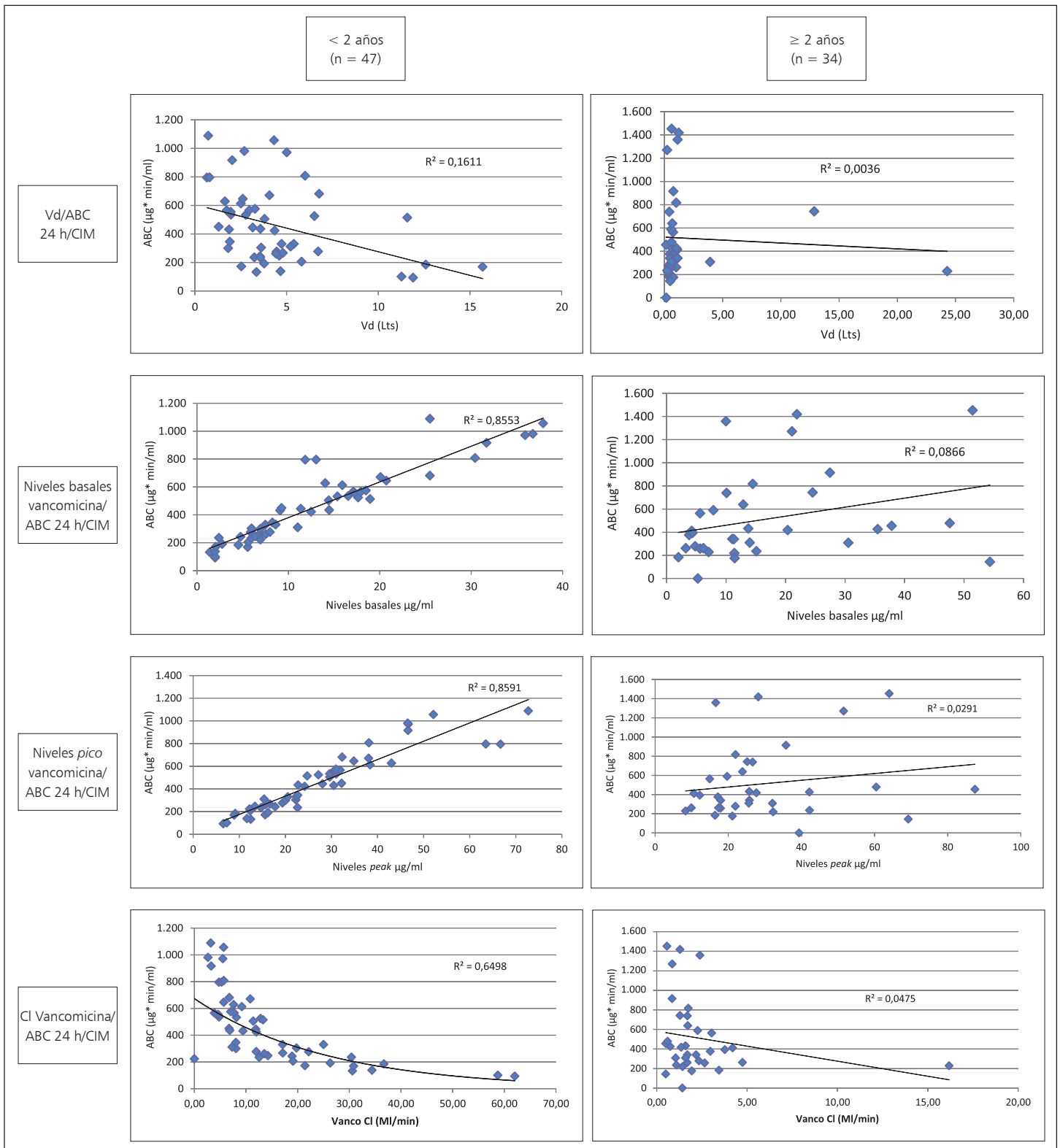


Figura 2. Relación de parámetros PK/PD: volumen de distribución, concentraciones plasmáticas basales y pico de vancomicina, *clearance* de vancomicina versus área de bajo la curva en niños bajo 2 años y sobre 2 años de edad hospitalizados en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico que recibieron tratamiento con vancomicina; vd: volumen de distribución; Cl: *clearance*; ABC 24 h/CIM: área bajo la curva de exposición del fármaco en 24 h sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM).



nuestros pacientes no obtuvo un valor óptimo deseado, lo que podría relacionarse con una menor eficacia clínica del tratamiento con vancomicina²¹.

La importancia de la respuesta clínica en relación a parámetros óptimos de PK/PD se ha demostrado en la literatura médica. Frymoyer y cols.²², estudió niños con infecciones por *S. aureus* que recibieron dosis de vancomicina de 40 mg/kg/día y 60 mg/kg/día. En este último grupo se obtuvo un mayor número de pacientes con ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L. Eiland y cols.²³, comunicaron que en pacientes que recibieron dosis convencionales de 40 a 60 mg/kg/día de vancomicina, 78% alcanza concentraciones plasmáticas terapéuticas usando un rango de referencia de 5-15 µg/mL y sólo 49% si se considera un rango terapéutico de 10-20 µg/mL. De acuerdo a una ecuación predictora, estimaron que se requerirían dosis de vancomicina de 70 mg/kg/día para alcanzar concentraciones plasmáticas basales de al menos 10 µg/mL.

Reconocer y comprender que los pacientes críticos pediátricos que padecen un *shock* séptico (oncológicos con neutropenia y fiebre, quemados, aquellos que han sido sometidos a trasplantes, pacientes con infecciones graves, en general) presentan alteraciones de los parámetros PK/PD, es fundamental, porque permite individualizar el tratamiento y optimizar el resultado clínico y microbiológico. El rango terapéutico de las concentraciones plasmáticas basales de vancomicina se ha definido entre 5 y 15 µg/mL^{18,21}. En este estudio se encontraron diferencias significativas en ABC 24 h/CIM entre pacientes con valores basales entre 5,0 y 9,9 µg/mL y aquellos con concentraciones plasmáticas > 10 µg/mL, ya que en el rango terapéutico tradicional (5-15 µg/mL), las ABC 24 h/CIM son significativamente < 400 mg*h/L, aumentando el riesgo de falla terapéutica (84% de los pacientes en esta serie). Estos resultados son comparables con los comunicados en el estudio de Piro y cols.²⁴, quienes describieron la dosificación de vancomicina en pacientes pediátricos de unidades de oncología y trasplante de precursores hematopoyéticos con neumonía por *S. aureus*, demostrando que, con dosis de 40 mg/kg/día, las concentraciones plasmáticas basales de vancomicina entre 5-9 µg/mL fueron predictoras de un menor éxito clínico y microbiológico. Nuestro estudio mostró que cuando los pacientes obtienen valores basales de vancomicina entre 10 y 15 µg/mL, 81% de ellos alcanza valores de ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L.

Dado estos hallazgos, recomendamos al menos obtener concentraciones plasmáticas basales de vancomicina > 10 µg/mL, lo cual se relacionaría con una mayor probabilidad de eficacia terapéutica²¹. En modelos como el analizado en nuestro estudio, la concentración plasmática pico de vancomicina fue importante en las determinaciones de ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L, pudiendo demostrarse una correlación lineal en el grupo de pacientes bajo 2 años

de edad. Cuando las concentraciones plasmáticas pico de vancomicina estuvieron en rangos de 28-35 µg/mL, se obtuvo un valor de ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L, por lo que tomar ambas concentraciones plasmáticas (basal y pico) a las 48 h de iniciado el tratamiento con vancomicina nos entrega la ventaja de estimar ambos modelos PK/PD de análisis para las distintas especies gram positivas que pueden desencadenar infecciones graves.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Los pacientes enrolados no tuvieron una categorización de gravedad (puntaje PRISM o PIM), pese a que todos ellos requirieron hospitalizarse en una UPCP. También es importante mencionar que para la medición de las concentraciones plasmáticas se utilizó la técnica de inmuno ensayo de polarización de fluorescencia (TDxFLx, Abbott Laboratories, IL, E.U.A.); hoy se tiende a la medición de niveles séricos por equipos de High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) que son más precisos en sus resultados y ha provocado una nueva interpretación de los valores de corte de ABC 24 h/CIM generando disminución del valor de 400 mg x h/L. Así mismo, no fue parte de este estudio determinar el éxito clínico y microbiológico asociado a los parámetros PK/PD del paciente, lo que sin duda debe ser el paso siguiente a seguir para establecer la relevancia clínica de estas determinaciones. Para cumplir este objetivo, es indispensable realizar un estudio prospectivo, que incluya el registro de las variables clínicas y farmacológicas.

En conclusión, los niños que ingresan a la UPCP pueden estar expuestos a dosis sub-terapéuticas de vancomicina si no se individualiza el tratamiento según parámetros PK/PD. Es posible que niños con patología crítica debieran comenzar con dosis de vancomicina > 40 mg/kg/día y evaluar las concentraciones plasmáticas basales y pico a la hora 48 para obtener una terapia con mayor probabilidad de éxito terapéutico en cada paciente. Las dosificaciones estándares de vancomicina no entregan una seguridad respecto a la dosis clínicamente efectiva en el tratamiento, por lo que recomendamos realizar el monitoreo de concentraciones plasmáticas/séricas de vancomicina de manera sistemática en la UPCP para aumentar el éxito clínico y microbiológico. Serán necesarios estudios prospectivos de asignación aleatoria en población pediátrica para corroborar nuestros hallazgos.

Agradecimientos: Al equipo de enfermería de la UPCP del Hospital Luis Calvo Mackenna, al personal técnico del Laboratorio de Bioquímica por potenciar los estudios de farmacocinética y a los médicos de la UPCP.

Resumen

Introducción: El monitoreo farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) de vancomicina podría optimizar el manejo de niños que reciben vancomicina y se encuentran



en shock séptico grave. *Objetivo:* Estudiar PK/PD de vancomicina en niños hospitalizados en una unidad de paciente crítico, relacionando parámetros farmacocinéticos (PFC) tradicionales con ABC 24 h/CIM. *Material y Método:* Estudio retrospectivo, descriptivo, en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico (UPCP) del Hospital Luis Calvo Mackenna en el período enero de 2008 - marzo de 2010. Se incluyeron niños < 18 años tratados con vancomicina por sospecha/confirmación de infección estafilocócica y recibieron dosis de 40 mg/kg/día. Se midieron concentraciones plasmáticas pico y basales. Los PFC calculados fueron realizados con *software* de farmacocinética TDMS®. *Resultados:* Se enrolaron 84

niños. En relación del parámetro ABC 24h/CIM obtenido, 54% (45/84) de los niños alcanzaron niveles óptimos (> 400 mg*h/L). Del análisis por PFC tradicionales, 49% de los casos (41/84) presentó concentraciones basales de vancomicina en rango terapéutico (5-15 µg/mL) y de ellos, sólo 39% (16/41) presentó un ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L. Todos los pacientes con concentraciones basales ≥ 15 µg/mL alcanzan un ABC 24 h/CIM > 400 mg*h/L. *Discusión:* Los pacientes pediátricos que ingresan a la UPCP podrían estar expuestos a dosis sub-terapéuticas de vancomicina. Es recomendable individualizar el tratamiento de vancomicina utilizando monitoreo con parámetros PK/PD.

Referencias bibliográficas

- 1.- Briery J, Carcillo J A, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine* 2009; 37 (2): 666-88.
- 2.- Dellinger R, Carlet J, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 (3): 858-73.
- 3.- Di Giantomasso D, Bellomo R, May C N. The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31 (3): 454-6.
- 4.- Roberts J, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (8): 755-73.
- 5.- Di Giantomasso D, May C, Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29 (10): 1774-81.
- 6.- Power B M, Forbes A M, van Heerden P V, Ilett K F. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (1): 25-56.
- 7.- Nicolau D. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother* 2003; 9 (4): 292-6.
- 8.- Gunderson B W, Ross G H, Ibrahim K H, Rotschafer J C. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (11s): 302-18.
- 9.- Golper T A, Noonan H M, Elzinga L, Gilbert D, Brummett R, Anderson J L, et al. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 565-70.
- 10.- Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1372-5.
- 11.- Rybak M. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 1): S35-9.
- 12.- Moise-Broder P, Forrest A, Mary C. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (13): 925-42.
- 13.- Moise-Broder P, Sakoulas G, Eliopoulos G M, Schentag J J, Forrest A, Moellering R C Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1700-5.
- 14.- Geraci J. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 631-4.
- 15.- Sakoulas G, Gold H, Cohen R, Venkataraman L, Moellering R C, Eliopoulos G M. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 699-704.
- 16.- Mohr J, Murray B. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1536-42.
- 17.- Giachetto G A, Telechea H M, Speranza N, Oyarzún M, Nanni L, Menchaca A. Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12 (6): e250-4.
- 18.- Rybak M, Boike S. Monitoring vancomycin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 757-61.
- 19.- Roberts J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37: 840-51.
- 20.- Udy A. Augmented renal clearance implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (1): 1-16.
- 21.- Dehority W. Use of vancomycin in pediatrics, concise review of pediatrics infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (S5): 462-4.
- 22.- Frymoyer A. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 398-402.
- 23.- Eiland L. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 582-9.
- 24.- Piro C. Initial vancomycin dosing in pediatric oncology and stem cell transplant patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31 (1): 3-7.