

Correlación entre la dosis inicial y el objetivo farmacocinético-farmacodinámico de vancomicina en pacientes pediátricos oncológicos en el Hospital Dr. Exequiel González Cortés

Correlation between dose and the pharmacokinetic-pharmacodynamic objective of vancomycin in pediatric cancer patients at the Exequiel González Cortés Hospital

Rubén Hernández M.¹, María José Ochoa H.², Rodolfo Villena M.³ y Carmen Salgado M.⁴

¹Unidad de Farmacia Clínica Hospital Clínico San Borja Arriarán.

²Programa de Especialización en Pediatría Universidad de Chile.

³Unidad de Infectología Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

⁴Unidad de Oncología Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

Financiamiento: Ninguno de los autores recibió financiamiento para efectuar el estudio o la publicación.

Conflictos de interés: ninguno.

Recibido: 11 de agosto de 2023 (segunda versión: 14 de marzo de 2024) / Aceptado: 24 de abril de 2024

Resumen

Introducción: La dosificación de vancomicina sigue siendo un reto en la población pediátrica, debido a que presenta una elevada variabilidad farmacocinética. Dicha variabilidad se acrecienta en pacientes con cáncer, fibrosis quística o shock séptico. Desde el año 2020, la recomendación de *target* farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) para infecciones por *Staphylococcus aureus* es de un área bajo la curva sobre la concentración inhibitoria mínima (ABC_{0-24h}/CIM) entre 400-600 mg*h/L; desestimando el nivel basal entre 15-20 µg/ml. Teniendo en cuenta los cambios farmacocinéticos de los pacientes pediátricos oncológicos, se evalúa, si con las dosis habituales de vancomicina se logra el objetivo FC/FD. **Objetivo:** Determinar la correlación entre la dosis inicial de vancomicina, con el logro de objetivos FC/FD en pacientes oncológicos pediátricos. **Diseño:** Estudio observacional de carácter descriptivo y retrospectivo, en el cual se incluyeron a pacientes pediátricos oncológicos que hubieran recibido tratamiento con vancomicina vía endovenosa y que tuvieran monitorización de concentraciones plasmáticas según el protocolo del Hospital Dr. Exequiel González Cortés. El periodo de estudio comprendió los meses de julio 2018 a diciembre del 2021. Para el cálculo de parámetros FC/FD se utilizó el programa Precise PK® y para en análisis estadístico el software R studio®. **Resultados:** Se incluyó un total de 59 pacientes con una mediana de edad de 7,5 años; el tipo de cáncer más frecuente

Abstract

Background: Vancomycin dosing remains a challenge in the pediatric population, due to its high pharmacokinetic variability. This variability increases in patients with cancer, cystic fibrosis or septic shock. Since 2020, the target pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) recommendation for *Staphylococcus aureus* infections is an area under the curve on the minimum inhibitory concentration (AUC_{0-24h}/MIC) between 400-600 mg*h/L; rejecting the basal level between 15-20 µg/ml. Taking into account the pharmacokinetic changes of pediatric oncology patients, it is evaluated whether the PK/PD objective is achieved with the usual doses of vancomycin. **Aim:** To determine the correlation between the initial dose of vancomycin, with the achievement of PK/PD target in pediatric oncology patients. **Design:** Observational, descriptive and retrospective study, in which pediatric oncology patients who had received treatment with intravenous vancomycin and who had plasma levels monitored according to the protocol of the Dr. Exequiel González Cortés Hospital were included. The study period included from July 2018 to December 2021. The Precise PK program was used to calculate PK/PD parameters and the R studio software was used for statistical analysis. **Results:** A total of 59 patients with a median age of 7,5 years were included; The most common type of cancer was acute lymphoblastic leukemia. With initial doses of 60 mg/kg/day, 45.7% of patients achieved the

Correspondencia a:

Rubén Hernández Mazurek
rthernan@uc.cl

fue leucemia linfoblástica aguda. Con dosis iniciales de 60 mg/kg/día, 45,7% de los pacientes logró el objetivo FC/FD de un ABC_{0-24h} /CIM entre 400-600 mg*h/L. Se encontró una buena correlación entre los valores de concentración valle y el ABC_{0-24h} ; con un valor del r de la correlación de Spearman de 0,8. **Conclusiones:** Con la dosis de 60 mg/kg/día, menos de la mitad de los pacientes oncológicos lograron el parámetro FC/FD establecido para vancomicina. Además, se observó que existe una buena correlación entre la C_{min} y ABC_{0-24h} /CIM, lo que podría plantearse como un elemento útil en la predicción del éxito terapéutico.

Palabras clave: vancomicina; neutropenia febril; niños; cáncer; farmacocinética; farmacodinamia.

PK/PD objective of an AUC_{0-24h} /MIC between 400-600 mg*h /L. A good correlation was found between the valley level values and the AUC_{0-24h} ; with a Spearman correlation r value of 0,8. **Conclusions:** With the dose of 60 mg/kg/day, less than half of oncology patients achieve the PK/PD parameter established for vancomycin. Furthermore, it was observed that there is a good correlation between C_{valley} and AUC_{0-24h} /MIC, which could be considered a useful element in predicting therapeutic success.

Keywords: vancomycin; febrile neutropenia; children; cancer; pharmacokinetics; pharmacodynamics.

Introducción

Vancomicina es un glucopéptido que se une a precursores de la pared celular bacteriana, impidiendo así su síntesis. Tiene actividad sobre *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM), *Clostridoides difficile* y algunas cepas de *Enterococcus*¹. Su uso se ha asociado con nefrotoxicidad y ototoxicidad, principalmente cuando se alcanza un área bajo la curva sobre la concentración inhibitoria mínima (ABC_{0-24h} /CIM) mayor a 600 mg*h/L, un uso prolongado y la presencia concomitante de sustancias ototóxicas o nefrotóxicas^{2,3}. La edad del paciente, su patología de base, peso, función renal y gravedad de la infección serían factores determinantes en la eliminación y distribución de este antimicrobiano y, por consiguiente, tendrían un impacto en sus concentraciones plasmáticas^{2,4}. Debido, a que la monitorización de vancomicina se asocia con mejores resultados clínicos y mayor seguridad; se recomienda la medición de sus concentraciones plasmáticas⁽⁵⁻⁸⁾, tanto sus concentraciones *peak* (*Cpeak*) como basales (C_{min}), con el fin de calcular el ABC_{0-24h} y así si correspondiese realizar los ajustes de dosis para alcanzar el objetivo terapéutico⁹⁻¹¹. Según el consenso sobre la monitorización de vancomicina desarrollado por la *American Society of Health-system Pharmacists*, la *Infectious Diseases Society of America*, la *Pediatric Infectious Diseases Society*, y la *Society of Infectious Diseases Pharmacists* publicado el año 2020, se recomienda que en pacientes pediátricos y adultos con infecciones graves por SARM se obtenga un ABC_{0-24h} /CIM entre 400 y 600 mg*h/L, ya que este parámetro farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) es el que se asocia con una mayor eficacia y seguridad¹².

Por otro lado, la dosificación de vancomicina en los pacientes pediátricos sigue siendo un reto debido a la amplia variabilidad farmacocinética de esta población, aunque existe cierto grado de consenso que la dosis inicial de este antimicrobiano debe ser 60 mg/kg/día¹³. En el caso de los pacientes oncológicos, estudios han evidenciado que el aclaramiento renal de vancomicina podría ser hasta cinco veces más rápido durante los periodos de neutropenia, lo que generaría concentraciones inadecuadas en plasma, tejidos, y fluidos corporales, pudiendo asociarse a un mayor riesgo de falla en la antibioterapia^{14,15}. Estos hallazgos también se han descrito en pacientes pediátricos

oncológicos; sin embargo, aún no hay recomendación sobre utilizar dosis mayores a 60 mg/kg/día en esta población. El objetivo de este estudio fue evaluar el porcentaje de pacientes pediátricos oncológicos que lograron un ABC_{0-24h} /CIM entre 400-600 mg* h /L con las dosis habituales de vancomicina; para el caso de infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) se consideró un ABC_{0-24h} /CIM entre 240-480 mg *h /L¹⁶.

Objetivos

General

Evaluar el porcentaje de pacientes pediátricos oncológicos que logran un ABC_{0-24h} /CIM entre 400 y 600 mg* h/L para el caso de infecciones por SARM y un ABC_{0-24h} /CIM entre 240-480 mg*h/L para infecciones por SCN, con las dosis habituales de vancomicina, correspondientes a 60 mg/kg/día, con un valor máximo de 4 g/día.

Específicos

Correlacionar la C_{min} de vancomicina con la ABC_{0-24h} /CIM lograda en los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril.

Establecer si existen factores que puedan afectar el lograr el ABC_{0-24h} /CIM en pacientes pediátricos oncológicos.

Pacientes y Métodos

Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva, que incluyó pacientes hospitalizados durante julio 2018 a julio 2021 en el Servicio de Oncología del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC). Se incluyeron pacientes menores de 18 años, hospitalizados con diagnóstico de cáncer que hubieran recibido tratamiento con vancomicina intravenosa por más de 48 horas a dosis de 60 mg/kg/día. Se excluyeron pacientes con alteraciones de la función renal definidas como un aclaramiento de creatinina (Cl crea) menor a 50 ml/min/1,73 m² estimada por fórmula de Schwartz, antecedentes de insuficiencia renal crónica y/o uso de terapias de sustitución renal en cualquier modalidad.

Variables del estudio

- Concentración plasmática *peak* de vancomicina (*C_{peak}*)
- Concentración plasmática basal de vancomicina (*C_{min}*)
- ABC: obtenido por método trapezoidal, utilizando la siguiente ecuación:

$$ABC_{24h} = \frac{\text{Dosis diaria (mg)}}{Cl_{vanco} \left(\frac{L}{h}\right)}$$

La estimación de la velocidad de filtración glomerular (VFG) se determinó estimando *Cl_{crea}* según la fórmula de Schwartz¹⁷:

$$Cl_{crea} = \frac{k \times \text{talla (cm)}}{\text{Creatininemia} \left(\frac{mg}{dL}\right)}$$

La constante (k) sera de 0,413 .

- CIM: Para la medición de la CIM, el laboratorio de microbiología del hospital utilizó el método automatizado Vitek 2[®].

Para el cálculo del parámetro FC/FD del ABC/CIM, se utilizó el valor de CIM establecida por el Laboratorio de Microbiología del HEGC. Cuando no se contó con informe de sensibilidad en antibiograma, se utilizó una CIM de 1 µg/mL debido a que más de 90% de los SARM del HEGC poseen dicha CIM.

Se hizo la diferencia entre pacientes que recibieron terapia dirigida y aquellos que fueron tratados empíricamente.

Se consideró la edad del paciente, el peso (medido en kilogramos), talla (en cm) el tipo de cáncer, diferenciando si se tratara de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma, tumor sólido o neuroblastoma. Además, se diferenció si el paciente presentó *shock* séptico definido como: infección grave que conduce a disfunción cardiovascular (incluyendo hipotensión arterial, necesidad de tratamiento con medicamentos vasoactivos o perfusión alterada).

Maniobra del estudio

Se recopiló la información necesaria para el estudio a través de la ficha electrónica del hospital y de la plataforma de exámenes de laboratorio Biolist[®]. Posteriormente, para el cálculo del ABC_{0-24h}/CIM se utilizó el programa farmacocinético Precise PK[®].

Con respecto al análisis estadístico, en primer lugar se realizó estadística descriptiva de las variables incluidas en el estudio. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de χ^2 ; se realizó una regresión logística multivariante con el fin de evaluar si existían factores

que influyeran en la obtención del ABC_{0-24h}/CIM. Todo el análisis estadístico fue realizado utilizando el *software* R-studio[®].

Este estudio contó con la aprobación del Comité Ético Científico de la Universidad de Chile y del Servicio de Salud Metropolitano Sur.

Resultados

Durante el período de estudio, se encontraron 61 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales dos se eliminaron porque tenían *clearance* de creatinina menor a 50 ml/min. En la Tabla 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes analizados. Los valores de las variables continuas están expresadas en mediana con el respectivo mínimo y máximo.

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas de los pacientes pediátricos oncológicos tratados con vancomicina endovenosa, Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés. Julio 2018 a julio 2021

| | |
|--|---|
| Hombres | 65,2% |
| Edad | 7,5 (0,2-18) años |
| <i>Clearance</i> de creatinina | 166 (66-219) mL/min |
| Peso | 22 (4,4-64) kilos |
| Talla | 121 (56-173) centímetros |
| Diagnóstico nutricional | Desnutrición: 7,7% Riesgo de desnutrición: 12,3% Normal: 47,7% Sobrepeso: 23,1% Obeso: 9,2% |
| Pacientes con <i>shock</i> séptico | 36,4% |
| Tipo de cáncer | Leucemia linfoblástica aguda: 45,4% Neuroblastoma: 30,3% Leucemia mieloide aguda: 21,2% Linfomas: 3,1% |
| Pacientes con neutropenia (RAN < 1.000/mm ³) | 69,6% |
| Terapia dirigida | 9/59 (15,2%) |
| Microorganismos aislados | <i>Staphylococcus epidermidis</i> : 7/9 <i>Streptococcus mitis</i> : 2/9 |
| CIM | 1 µg/mL: 7/9 2 µg/mL: 2/9 |
| Días transcurrido a la toma de la primera muestra | 3,0 ± 1,7 días |

La mediana del valor de la dosis inicial de vancomicina fue de 57 mg/kg/día, con un rango intercuartílico comprendido entre 50 y 60 mg/kg/día. De los pacientes incluidos en el estudio, 14 tenían un peso mayor a 40 kilogramos; de este grupo nueve pacientes recibieron dosis menores a 60 mg/kg/día; con un promedio de dosis de 49,5 mg/kg/día. Estos nueve pacientes recibieron una dosis de 500 mg cada 6 horas. La mediana de días para la medición de Cmax y Cmin fue de 3 días.

Con respecto a los microorganismos aislados, solo en nueve oportunidades hubo una terapia dirigida contra cocáceas grampositivas, siendo mayoritariamente *Staphylococcus epidermidis*, dos de los cuales tenían CIM

igual a 2 µg/mL. En cuatro pacientes (2 con infecciones por bacilos gramnegativos y 2 infecciones virales) se continuó con vancomicina dado que se consideró necesario mantener terapia de amplio espectro.

Al realizar el análisis de los valores de ABC_{24h}, la mediana fue de 408, con un mínimo de 172 y un máximo de 1.103. Solo 45,7% de los pacientes lograron el objetivo FC/FD de un ABC_{24h}/CIM entre 400 y 600 mg*h/L, 12,5% tuvo un ABC_{24h}/CIM sobre 600 mg*h/L y 41,8% tuvo un valor menor a 400 mg*h/L. Se observó una tendencia a que los pacientes sin neutropenia tuvieran un mayor porcentaje de cumplimiento de un ABC_{0-24h}/CIM (55,5 vs 36,5%) aunque sin significancia estadística (valor p: 0,17). A su vez se vio que los pacientes con shock séptico tenían un porcentaje de cumplimiento similar del ABC_{0-24h}/CIM que aquellos sin shock (42,8 vs 42,1%; valor p: 0,95). Al analizar los pacientes con infecciones por SCN, solo cuatro lograron el objetivo FC/FD; si bien el número de estos pacientes era escaso, el porcentaje que logró el objetivo FC/FD fue de 44,4%, cifra similar al porcentaje global de la población que obtuvo ABC_{0-24h}/CIM dentro del rango.

De los 59 pacientes incluidos, todos tenían medidas las concentraciones basales y 39 tenían concentración *peak* y basal. Las concentraciones *peak* en promedio tuvieron un valor de 23,6 ± 11,1 µg/mL siendo el menor 7,6 µg/mL y el mayor 55 µg/mL. El promedio de las concentraciones basales fue 11,4 ± 7,4 µg/mL, con un valor mínimo de 0 µg/mL (3 pacientes) y un máximo de 39 µg/mL; solo 39,6% obtuvo concentraciones basales entre 10 y 20 µg/mL y 59,3% obtuvo concentraciones bajo 10 µg/mL.

En la Figura número 1 se puede observar la relación lineal entre las concentraciones basales de vancomicina y el valor de ABC_{0-24h}, obteniéndose un r de la correlación de Spearman de 0,8.

En la Figura 2, se puede observar en las barras azules que 16 de 21 pacientes, es decir 76,2% de los que tuvieron una concentración basal entre 10 y 20 µg/mL cumplieron el objetivo FC/FD; en cambio, esto fue logrado solo en siete de los 32 (21,8%) pacientes con concentraciones basales bajo 10 µg/mL. En este grupo de pacientes, los que lograron el objetivo FC/FD, el valor mínimo de las concentraciones basales de vancomicina fue de 7,2 µg/mL con un promedio de 8,2 µg/mL.

En el análisis de regresión logística multivariada, ninguna de las variables analizadas incidió en que los pacientes obtuvieran una adecuada ABC_{0-24h}/CIM (Tabla 2).

Discusión

La farmacocinética de vancomicina en los pacientes pediátricos tiene una amplia variabilidad, lo que dificulta la obtención del objetivo FC/FD propuesto para este antimicrobiano. Los pacientes oncológicos, en especial

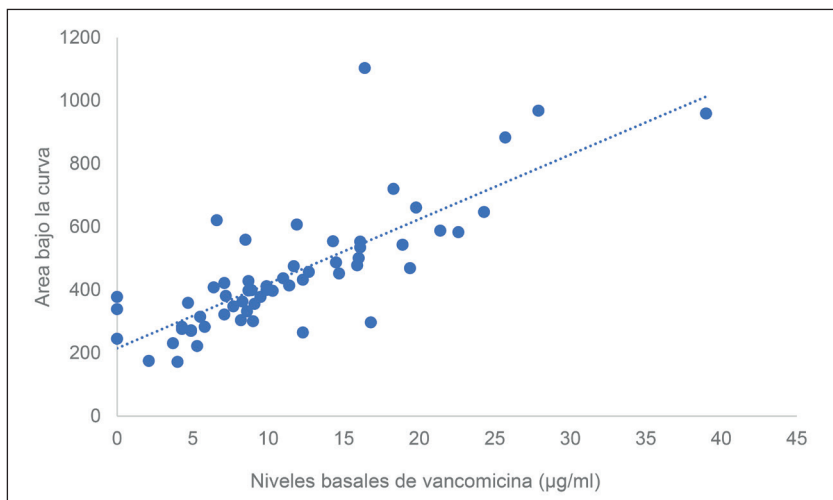


Figura 1. Correlación ABC_{0-24h} y concentraciones basales de vancomicina de los pacientes pediátricos oncológicos tratados con vancomicina endovenosa, Hospital de Niños Dr Exequiel González Cortés, julio 2018 a julio 2021.

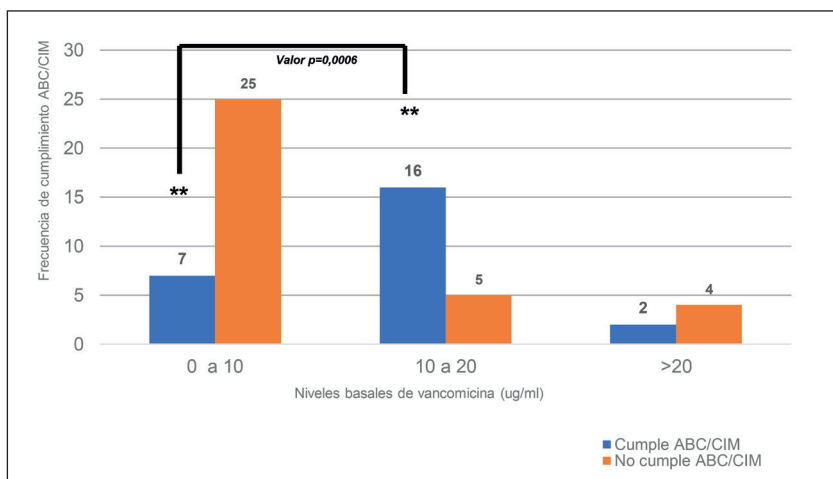


Figura 2. Frecuencia de cumplimiento del ABC_{0-24h}/CIM según valores de las concentraciones basales, de los pacientes pediátricos oncológicos tratados con vancomicina endovenosa, Hospital de Niños Dr Exequiel González Cortés, julio 2018 a julio 2021.

Tabla 2. Regresión logística multivariable de la obtención de ABC_{0-24h}/CIM entre 400 y 600 mg^*h/L , en pacientes pediátricos oncológicos tratados con vancomicina endovenosa, Hospital de Niños Dr Exequiel González Cortés, julio 2018 a julio 2021

| Variables | Valor p | Odds ratio (95% intervalo de confianza) |
|--|---------|---|
| Edad | 0,38 | 1,32(0,89-2,04) |
| Sexo masculino | 0,55 | 0,45 (0,20-2,30) |
| Peso | 0,96 | 0,99 (0,89-1,10) |
| Talla | 0,69 | 0,94 (0,86-1,04) |
| VFG ¹ | 0,09 | 0,98 (0,97-1,00) |
| Presencia de neutropenia (RAN < 1.000 mm^3) | 0,67 | 0,75 (0,20-2,87) |
| Presencia de <i>shock</i> | 0,58 | 1,40 (0,41-4,87) |

¹VFG: velocidad de filtración glomerular.

los neutropénicos, tienen un *clearance* renal aumentado de vancomicina, lo cual interfiere directamente en lograr el objetivo FC/FD.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ En nuestro estudio, 42,3% de los pacientes incluidos logró el objetivo FC/FD de un ABC_{0-24h}/CIM entre 400 y 600 mg^*h/L con las dosis habitualmente recomendadas. Este porcentaje es similar comparado a los reportados en el estudio da Silva y cols., el que incluyó a 31 pacientes pediátricos con neutropenia fébril internados en UCI, pero solo 13 utilizaron las dosis habituales entre 40-60 $mg/kg/día$, logrando que 50,0% de las ABC_{0-24h}/CIM fueran mayores a 400 mg^*h/L . La diferencia entre ambos estudios es que el nuestro considera como óptimo un ABC_{0-24h}/CIM entre 400 y 600 mg^*h/L para infecciones por *S. aureus*; en cambio, en el trabajo de da Silva el propósito era alcanzar un $ABC_{0-24h}/CIM > 400 mg^*h/L$, esto se explica porque el trabajo de da Silva es del año 2012, y la nueva recomendación sobre el ABC_{0-24h}/CIM óptimo de vancomicina fue actualizada en el año 2020.⁽²¹⁾

Cabe destacar que en nuestro estudio no se identificó en cultivo alguno SARM resistente, microorganismo para el cual se encuentra validado el modelo FC/FD de vancomicina. En cambio, se identificó en nueve hemocultivos SCN, agente en que, según el estudio de Tang y cols., realizado en población neonatal con sepsis por SCN un ABC_{0-24h}/CIM entre 240 y 480 mg^*h/L se asoció con eficacia clínica. En este subgrupo de pacientes con bacteriemias por SCN, solo cuatro de nueve pacientes lograron el objetivo FC/FD. Si se considera la población total del estudio, 62,7% alcanzó un ABC_{0-24h}/CIM entre 240 y 480 mg^*h/L .⁽¹⁶⁾

Por otra parte, se observó una tendencia a que los pacientes sin neutropenia tenían un mayor cumplimiento del ABC_{0-24h}/CIM (55,5 versus 36,5%); esto puede deberse a que los pacientes pediátricos y adultos cuando pasan por periodos de neutropenia tienen un mayor *clearance* de los antimicrobianos, lo que dificulta la obtención de

concentraciones plasmáticas adecuadas con las dosis habituales²⁰.

Comprobamos que al utilizar dosis habituales de vancomicina -60 $mg/kg/día$ - menos de la mitad de los pacientes lograron un ABC_{0-24h}/CIM adecuado ya fuese para el caso de infecciones por SARM o por SCN, situación que nos hace evaluar en futuros estudios el uso de dosis más elevadas, en particular en pacientes con neutropenia; con el fin de lograr concentraciones adecuadas lo más temprano posible.

Los adolescentes son una de las subpoblaciones pediátricas de interés a analizar debido a los cambios farmacocinéticos propios de dicha edad²². En el análisis multivariado se observa que la edad no influye en la obtención del parámetro FC/FD de vancomicina. Los pacientes que no lograron el objetivo FC/FD tenían una mediana de edad de 6 años (mínimo 0,4 - máximo 17 años) comparado con una mediana de 5 años (mínimo 0,3 - máximo 14 años) de los que alcanzaron el objetivo FC/FD de vancomicina.

Si bien la recomendación es la medición de concentraciones *peak* y basal para calcular el ABC_{0-24h}/CIM , en algunos lugares esta tarea puede ser dificultosa debido a no contar con Químico-Farmacéuticos clínicos o con técnicas de medición de concentraciones de vancomicina; en dichos escenarios, la monitorización de concentraciones basales puede ser de utilidad, debido a la correlación que muestran estos con el ABC_{0-24h}/CIM . Según los resultados de nuestro estudio, cuando el valor de concentración basal esta entre 10 y 20 $\mu g/mL$, cerca de 90% logra un ABC_{0-24h}/CIM entre 400 y 600 mg^*h/L . Visto de otra forma, los pacientes con concentraciones basales entre 10-20 $\mu g/mL$ tienen 11,4 (IC95%: 3,1-42,3) veces más oportunidades de lograr el objetivo FC/FD comparado con aquellos con concentraciones basales bajo 10 $\mu g/mL$.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran su diseño retrospectivo, lo cual afectó en

que de los 59 pacientes analizados 20 tenían solo valor de concentración basal sin *peak*; esto repercute en una menor precisión en la simulación bayesiana realizada por el programa Precise PK. Sin embargo, en base a estos resultados, se propone realizar nuevos estudios que evalúen de forma prospectiva la seguridad y eficacia de nuevas dosis de vancomicina con el fin de aumentar el porcentaje de pacientes oncológicos que puedan lograr un ABC_{0-24h}/CIM dentro del rango adecuado.

Conclusiones

El uso de vancomicina endovenosa, en dosis de 60 mg/kg/día, puede ser insuficiente para alcanzar los parámetros FC/FD establecidos para lograr una eficacia terapéutica en pacientes pediátricos oncológicos. La existencia de una buena correlación entre la C_{min} y ABC_{0-24h}/CIM , podría plantearse como un elemento útil en la predicción del éxito terapéutico.

Referencias bibliográficas

- 1.- Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(Supplement 1): S35-9. doi: 10.1086/491712.
- 2.- Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med*. 2010; 123(12): 1143-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.07.025.
- 3.- McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriawaki T, Deveinkis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011; 158 (3): 422-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.08.019.
- 4.- Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin. A review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(1): 1-13. doi: 10.2165/11596390-000000000-00000.
- 5.- Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S13-24. doi: 10.1086/491710.
- 6.- 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. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3): 285-92. doi: 10.1093/cid/cir034.
- 7.- Heil EL, Claeys KC, Mynatt RP, Hopkins TL, Brade K, Watt I, et al. Making the change to area under the curve-based vancomycin dosing. *Am J Health Syst Pharm*. 2018; 75(24): 1986-95. doi: 10.2146/ajhp180034.
- 8.- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm AJHP*. 2009; 66(1): 82-98. doi: 10.2146/ajhp080434.
- 9.- Vandecasteele SJ, De Vriese AS, Tacconelli E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(4): 743-8. doi: 10.1093/jac/dks495.
- 10.- Frymoyer A, Hersh A, Benet L, Guglielmo J. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis*. 2009; 28(5): 398-402. doi: 10.1097/inf.0b013e3181906e40.
- 11.- Eiland LS, English TM. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 582-9. doi: 10.1345/aph.1P588.
- 12.- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020; 77(11): 835-64. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
- 13.- Zylbersztajn B, Barraza M, Torres JP, Morales J. Therapeutic monitoring of antimicrobial agents in pediatrics. Review based on Latin American experiences. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35(1): 22-8. doi: 10.4067/s0716-10182018000100022.
- 14.- Zegbeh H, Bleyzac N, Berhoun C, Bertrand Y. Vancomycin: what dosages are needed to achieve efficacy in paediatric hematology/oncology?. *Arch Pediatr*. 2011; 18(8): 850-5. doi: 10.1016/j.arcped.2011.05.013.
- 15.- Bury D, ter Heine R, van de Garde EMW, Nijziel MR, Grouls RJ, Deenen MJ. The effect of neutropenia on the clinical pharmacokinetics of vancomycin in adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75(5): 921-8. doi: 10.1007/s00228-019-02657-6.
- 16.- Tang Z, Guan J, Li J, Yu Y, Qian M, Cao J, et al. Determination of vancomycin exposure target and individualised dosing recommendations for neonates: model-informed precision dosing. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 57(3): 106300. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106300.
- 17.- Pottel H, Dubourg L, Goffin K, Delanaye P. Alternatives for the bedside Schwartz equation to estimate glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25(1): 57-66. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.002.
- 18.- Haesker MB, Croes S, Neef C, Bruggeman CA, Stolk LML, Verbon A. Vancomycin dosing in neutropenic patients. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112008. (5): 921-8. doi: 10.1371/journal.pone.0112008.
- 19.- Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(10): e77169. doi: 10.1371/journal.pone.0077169.
- 20.- Abdel Hadi O, Al Omar S, Nazer LH, Mubarak S, Le J. Vancomycin pharmacokinetics and predicted dosage requirements in pediatric cancer patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2016; 22(3): 448-53. doi: 10.1177/1078155215591386.
- 21.- Cardoso Bourguignon da Silva D, Toribio Finoti Seixas G, Ribeiro de Araujo O, Arduini RG, de Moraes Costa Carlesse FA, Sergio Petrilli A. Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. *Braz J Infect Dis*. 2012; 16(4): 361-5. doi: 10.1016/j.bjid.2012.06.011.
- 22.- Abdullah A, El-Haffaf I, Marsot A, Fahima N. An update on population pharmacokinetic analyses of vancomycin, part II: in pediatric patients. *Clin Pharmacokinet*. 2022; (61): 47-70. doi: 10.1007/s40262-021-01050-w.