

Vancomycin in clinical practice – a review

A Vancomicina na prática clínica – artigo de revisão

Ana Barbara Santos¹, Andreia Duarte², Ana Sofia Saião¹

¹ CBIOS-Lab.Toxicology and Pharmacokinetics, Universidade Lusófona,
Campo Grande, 376, 1749-024, Lisboa, Portugal

² Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

E-mail: saiao.ana@gmail.com

Abstract

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic active against Gram-positive bacteria. It is used at hospitals, especially to combat infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). When vancomycin is administered, there are several situations that require monitoring of its serum levels and dose adjustment. This article aims to review the main concepts related to the pharmacodynamic and pharmacokinetic of this drug, highlighting the importance of its monitoring in clinical practice.

Keywords: Vancomycin; Pharmacodynamics; Pharmacokinetics; Dosage Adjustment; Therapeutic Drug Monitoring

Resumo

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico activo contra bactérias Gram-positivos. É usada ao nível hospitalar, principalmente para combater infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (SARM). Quando se administra vancomicina, são várias as situações que requerem a monitorização dos seus níveis séricos e o ajuste posológico das doses administradas. O presente artigo tem como objectivo rever os principais conceitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos relacionados com este fármaco, realçando-se a importância da sua monitorização na prática clínica.

Palavras-chave: Vancomicina; Farmacodinâmica; Farmacocinética; Ajuste Posológico; Monitorização da terapêutica

Introduction

Vancomycin (VAN) is a tricyclic glycopeptide antibiotic produced by *Streptomyces orientalis*,⁽¹⁾ active against Gram-positive *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Clostridium spp.*, *L. monocytogenes*, *Actinomyces spp.* and *Enterococcus spp.* Moreover, it presents a weak activity against Gram-negative bacteria except some strains of *N. gonorrhoeae*.^(1;2;3)

Its use in hospitals dates back to the 1950s in the treatment of staphylococcal infections. At this time, it was considered the first-line treatment in combating Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) infections. However, the emergence of adverse effects due to the presence of impurities limited its use and VAN was promptly replaced by isoxazolympenicillin and semi-synthetic penicillins. Nevertheless, the emerging number of cases of MRSA infections in the early 1980s caused □□this antibiotic to again be considered as the reference treatment for infections caused by this organism. It has been used since 1990, as an alternative therapy in the treatment of resistant penicillin bacteria or in cases of patients unable to tolerate its use.^(1;4;5;6;7;8)

It is currently used to treat infections such as endocarditis, osteomyelitis, pneumonia, sepsis with bacteremia and soft tissue infections. In a recent study, Jiang *et al.*⁽⁹⁾ reported the successful use of VAN in the treatment of other pathologies, such as pseudoepitheliomatous granuloma. Since VAN isn't significantly absorbed from the gastrointestinal tract, it is also used orally to treat certain intestinal diseases, such as pseudomembranous colitis by *C. difficile* and enterocolitis caused by *S. aureus*.^(1;2)

Currently, due to the emergence of increasingly frequent cases of resistance, new antibiotics have been developed, such as Daptomycin and Linezolid. These new drugs have been discovered by the pharmaceutical industry through the improvement of existing molecules, or by developing new mechanisms of action. However, although documented in published studies as effective alternatives to treatment with vancomycin^(10;11), the use of these new antibacterial agents is still not established when VAN administration is not possible or is contraindicated.^(4;12;13;14)

Acquired resistance may result, among other factors, from its prolonged use. Therefore, its administration should not be considered for long periods. The increase in bacterial resistance can also result from improper dosage regimens of antibacterial drugs. In this field, the importance of Pharmacokinetic / Pharmacodynamic (PK / PD) indices in the establishment of the most effective regimen with the minimum emergence of resistance it must be highlighted.^(15;16)

Introdução

A vancomicina (VAN) é um antibiótico glicopeptídico tricíclico, produzido por *Streptomyces orientalis*,⁽¹⁾ activo contra bactérias Gram-positivas *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Clostridium spp.*, *L. monocytogenes*, *Actinomyces spp.*, e *Enterococcus spp.* Além disso, apresenta uma fraca actividade contra bactérias Gram-negativas, excepto algumas estirpes de *N. gonorrhoeae*.^(1;2;3)

A sua utilização a nível hospitalar reporta aos anos 50, no tratamento de infecções estafilocócicas. Nesta altura, foi considerado o tratamento de primeira linha no combate a infecções por *Staphylococcus Aureus* Resistentes à Meticilina (SARM). No entanto, surgiram efeitos adversos devido à presença de impurezas. O uso da VAN tornou-se então limitado e foi substituído pelo uso de isoxazolilpenicilinas e penicilinas semi-sintéticas. Contudo, o número emergente de casos de infecções SARM no início dos anos 80 fez com que este antibiótico voltasse a ser considerado como tratamento de referência nas infecções provocadas por este microrganismo e, desde 1990, tem sido utilizada como alternativa terapêutica no tratamento de bactérias resistentes à penicilina ou em casos de doentes intolerantes ao seu uso.^(1;4;5;6;7;8)

Hoje em dia é utilizada no tratamento de infecções como endocardites, osteomielites, pneumonias, sépsis com bacteriemia e infecções de tecidos moles. Jiang *et al.* num estudo recente⁽⁹⁾ reportaram a utilização da VAN com eficácia no tratamento de outras patologias, como o granuloma pseudoepiteliomatoso. Visto que a vancomicina não é significativamente absorvida no tracto gastrointestinal, é igualmente utilizada por via oral no tratamento de certas patologias intestinais, onde se destacam a colite pseudomembranosa por *C. difficile* e as enterocolites provocadas por *S. aureus*.^(1;2)

Actualmente, devido ao aparecimento cada vez mais frequente de casos de resistência, novos antibióticos têm sido desenvolvidos, como por exemplo, o Linezolid e a Daptomicina. Estes novos fármacos têm sido descobertos pela indústria farmacêutica através do aperfeiçoamento das moléculas existentes ou através do desenvolvimento de novos mecanismos de acção. Porém, embora documentado em estudos publicados como alternativas eficazes ao tratamento com vancomicina^(10;11), o uso destes novos agentes antibacterianos ainda não se encontra estabelecido nos casos em que o uso da VAN não seja possível ou esteja contra-indicado.^(4;12;13;14)

A resistência adquirida pode resultar, entre outros factores, do seu uso prolongado, pelo que a sua administração deve ser feita durante o mínimo de tempo possível. O aumento da resistência bacteriana pode resultar também do uso inadequado dos fármacos antibacterianos. Neste campo, deve-se destacar a importância dos índices

Pharmacokinetics

Regarding its pharmacokinetic properties, vancomycin is poorly absorbed from the intestinal tract. Therefore, it isn't an effective oral treatment for bacterial infections, except the two abovementioned. With regard to distribution, it presents a good diffusion in all tissues in general, reaching pleural, synovial, peritoneal and pericardial liquids. It has a plasma protein binding of approximately 55% and a mean plasma half-life of 4-6 hours. VAN is almost entirely eliminated by the kidneys being the percentage metabolized in the body very low. 90% of this antibiotic is excreted by glomerular filtration in an active form, with 75% eliminated in the first 24 hours. Although VAN cannot be removed by hemodialysis, it may be removed by peritoneal dialysis, since it crosses the peritoneum and is distributed in the peritoneal fluid. (1;2;3;17;18)

Pharmacodynamics

Vancomycin's mechanism of action results from the inhibition of peptidoglycan biosynthesis of the membrane during the formation of the cell wall, causing the lysis of bacterial cell growth, and giving it a bactericidal action. In addition to this effect, vancomycin also has the ability to inhibit RNA synthesis and alter the permeability of the bacterial cell membrane. (1;2;6) It should be noted that this mechanism of action is distinct from the mechanism of action of -lactam antibiotics, allowing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to be susceptible to vancomycin. (1)

The bactericidal mechanism of vancomycin is characterized as time-dependent, so it is important to keep the serum concentration of drug above the minimum inhibitory concentration (MIC), administering it in order to prolong the time that the antibacterial agent exceeds the MIC of pathogenic micro-organism. (3;13;19;20)

Jaruratanasirikul *et al.* (21) showed that both the administration under intermittent perfusion, decreasing the interval between administrations, and the administration under a continuous infusion can attain the bactericidal effect. Both systems have advantages and disadvantages. The intermittent infusion regimen is the most common and most often indicated by the pharmaceutical industry, but has been questioned due to the emergence of cases of vancomycin resistance. (20) On the other hand, the continuous infusion regimen has been associated with a constant level of serum antibiotic above the MIC, greater clinical efficacy and reduced side effects. (19) Although administration by continuous infusion treatment is more cost-effective, it requires intravenous

Farmacocinéticos/Farmacodinâmicos (PK/PD) pois estes permitem prever o efeito de diferentes regimes posológicos, possibilitando assim otimizar o uso dos antibacterianos e evitar o aparecimento de resistências. (15;16)

Propriedades farmacocinéticas

No que respeita as suas propriedades farmacocinéticas, a vancomicina é fracamente absorvida ao nível do tracto intestinal não sendo, portanto, eficaz no tratamento por via oral de infecções bacterianas, excepto as duas mencionadas anteriormente. Relativamente à sua distribuição, apresenta uma boa difusão nos tecidos e distribui-se pelos líquidos pleural, sinovial, peritoneal e pericárdico. Apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente de 55% e uma semi-vida plasmática média de 4-6 horas. A VAN é metabolizada no organismo em baixa percentagem e é praticamente eliminada na sua totalidade por via renal. Isto é, 90% deste antibiótico é excretado por filtração glomerular sob a forma activa, onde 75% é eliminado logo nas primeiras 24 horas. Maioritariamente, este é um fármaco que não consegue ser removido por hemodiálise. No entanto, visto que consegue atravessar o peritoneu e distribuir-se no líquido peritoneal, a VAN pode ser removida por diálise peritoneal. (1;2;3;17;18)

Propriedades farmacodinâmicas

O mecanismo de acção da vancomicina resulta da inibição da biosíntese do peptidoglicano na fase membranar da formação da parede celular, o que provoca a lise da célula bacteriana em crescimento, conferindo-lhe assim uma acção bactericida. Além deste efeito, a vancomicina tem também a capacidade de inibir a síntese do RNA e alterar a permeabilidade da membrana celular bacteriana. (1;2;6) É de salientar ainda que é o facto de este mecanismo de acção ser distinto do mecanismo de acção dos antibióticos -lactâmicos, que leva a que estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (SARM) sejam susceptíveis à vancomicina. (1)

Sendo o mecanismo bactericida da vancomicina tempo-dependente, é importante manter a concentração sérica deste fármaco acima do nível da concentração mínima inibitória (CMI), administrando-o de maneira a prolongar o tempo que o agente antibacteriano excede a CMI do microrganismo patogénico. (3;13;19;20)

Jaruratanasirikul *et al.* (21) demonstram que tanto a administração em regime de perfusão intermitente, diminuindo os intervalos entre administrações, como a administração em regime de perfusão contínua permitem atingir o efeito bactericida.

Ambos os regimes apresentam vantagens e

access exclusively for this purpose, which leads to a need for another intravenous access for administration of other drugs. Apart from the above, there are still some limitations with respect to drug stability and incompatibilities with other co-administered drugs.⁽²⁰⁾

Currently, clinicians still argue about what the optimal management strategy, since the results that have been obtained from various studies remain controversial.^(8;20;21;22) Nevertheless, the continuous infusion regimen has been increasingly adopted in clinical practice.⁽²³⁾

From all adverse reactions attributed to the therapeutic use of vancomycin some will reveal as fever, phlebitis, neutropenia, allergic reactions, ototoxicity and nephrotoxicity. These side effects may be attributed to a rapid IV administration, which may cause the "red man syndrome" characterized by hypotension, wheezing, dyspnea, urticaria / pruritus, flushing of the upper torso, muscle pain and spasms. This syndrome is called pseudoallergic or anaphylactic reaction, since it can be avoided by slowing the administration of VAN, while the real anaphylactic reactions are independent of the infusion rate. From the standpoint of oral administration, vancomycin can cause vomiting.^(1;2;3)

Although vancomycin is contraindicated only in cases of hypersensitivity to the active substance, there are necessarily some precautions with its use. The time of administration should not be less than 60 minutes to avoid adverse reactions associated with a rapid infusion. In elderly patients or renal insufficiency, VAN should be administered with caution and serum levels monitored as the risk of toxicity is higher in these cases. Because it causes ototoxicity, therapy with VAN should be avoided in patients with loss of hearing. When it is really needed, the dose should be adjusted and properly monitored. Its use in children or the simultaneous use of VAN with other potentially nephrotoxic or ototoxic drugs also requires a close monitorization of serum levels.⁽²⁾ Since it is an antibiotic quite irritating to the tissues, its administration by IM injection can be painful and cause necrosis, therefore, its administration by this route isn't advised.⁽¹⁾

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

As stated above, when administering vancomycin, there are several situations that require monitoring of serum levels and dose adjustment. The fact that this drug has a narrow therapeutic margin, a high risk of toxicity, important interindividual pharmacokinetic variations (for example attributed to age, weight and renal function), and associated increased cases of resistance, stresses the importance of monitoring and adjust the dose of vancomycin in clinical practice.^(3;13;24;25;26)

The risk of nephrotoxicity and changes in renal function, enhanced by the fact that vancomycin is extensively eliminated by glomerular filtration,

desvantagens. O regime de perfusão intermitente é o método mais comum e mais frequentemente indicado pela indústria farmacêutica, mas tem sido posto em causa devido à emergência dos casos de resistência à vancomicina.⁽²⁰⁾ Por outro lado, o regime de perfusão contínua tem sido associado a um nível constante de concentração sérica de antibiótico acima da CMI, maior eficácia clínica e diminuição dos efeitos adversos.⁽¹⁹⁾ Embora a administração em perfusão contínua seja um tratamento com melhor relação custo-benefício, esta requer um acesso intravenoso exclusivo para este fim, o que leva a que seja necessário um outro acesso intravenoso para a administração de outros fármacos. Para além do referido, pode ainda apresentar algumas limitações no que respeita à estabilidade do fármaco e às incompatibilidades deste com outros fármacos co-administrados.⁽²⁰⁾

Actualmente, permanece a dúvida em relação a qual será a estratégia óptima de administração, visto que os resultados que têm sido obtidos em vários estudos efectuados permanecem controversos.^(8;20;21;22) No entanto, o regime de perfusão contínua tem vindo, cada vez mais, a ser adoptada para atingir a eficácia clínica pretendida.⁽²³⁾

Das reacções adversas atribuídas ao uso terapêutico da vancomicina, evidenciam-se algumas como a febre, flebites, neutropenia, reacções alérgicas, ototoxicidade e nefrotoxicidade. Estes efeitos secundários podem ser atribuídos a uma rápida administração I.V., a qual pode originar o "Síndrome do homem vermelho" caracterizado por hipotensão, respiração ofegante, dispneia, urticária/prurido, rubor na parte superior do tronco, dor e espasmos musculares. Este síndrome é designado de reacção pseudoalérgica ou anafiláctica, visto que pode ser evitado com a administração lenta de VAN, enquanto que as verdadeiras reacções anafiláticas são independentes da velocidade de perfusão. Do ponto de vista da administração oral, a vancomicina pode provocar vômitos.^(1;2;3)

Embora a vancomicina apenas seja contra-indicada em casos de hipersensibilidade à substância activa são necessárias algumas precauções na sua utilização. O tempo de administração não deve ser inferior a 60 minutos, de modo a evitar as reacções adversas associadas a uma perfusão rápida. Em doentes idosos ou com insuficiência renal, a VAN deve ser administrada com precaução e os seus níveis séricos monitorizados, pois o risco de toxicidade é superior nestes casos. Devido ao facto de provocar ototoxicidade, deve-se evitar a terapêutica com VAN em doentes com perda da função auditiva, ou caso esta seja realmente necessária a dose deve ser ajustada e correctamente monitorizada. Também o seu uso em pediatria e o uso simultâneo de VAN com outros fármacos possivelmente nefrotóxicos ou ototóxicos requer uma monitorização cuidadosa.⁽²⁾ Por ser um

highlights the importance of adjusting the dosage in patients with renal insufficiency.^(1,3) In cases of patients undergoing peritoneal dialysis it should also be considered TDM in order to confirm that the serum levels of vancomycin are within the therapeutic range.⁽¹⁾ In addition, the critically ill patients hospitalized in intensive care units (ICU) should also be taken into account. These patients are at an increased risk of infection and at a higher risk of toxicity because they usually present multiple organ diseases. The impact of therapeutic failures, caused by inadequate dosing regimens in this particular subpopulation of patients, would be life threatening emphasizing the importance of monitoring and optimizing the therapy.^(16;27;28;29;30)

Due to the presented arguments, some authors^(3;28;31;32) argue that the monitoring of therapy with vancomycin should be established as a routine, being essential to obtain better clinical results.⁽³³⁾

There are several methods that can be considered in dosage adjustment: normograms, algorithms, methods of regression and Bayesian.^(24;31)

Both normograms and algorithms allow an adjustment based on the subject's characteristics (age, sex, weight, etc...) without taking into account the serum concentrations of the drug.⁽²⁴⁾ The normograms assume a fixed volume of distribution and are based on the relationship between the clearance of VAN and the clearance of creatinine. The application of methodologies that take into account the serum concentrations of the drug, such as regression and Bayesian methods, is therefore preferable.⁽³¹⁾

Regression methods seek the best relationship, linear or nonlinear, between the concentrations estimated by the mathematical model and the observed serum concentrations. The Bayesian Method allows estimation of the pharmacokinetic parameters, based on population data or on population data plus individual serum concentrations (Bayesian method without and with feedback, respectively).

Of all the techniques developed, the Bayesian Method is the first choice at hospitals. Among all other advantages, it is particularly appropriate for complex dosing schedules or when there are few serum concentrations available.^(24;25;26)

Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) Indices

As already stated, the use of a PK / PD index will help to maximize the effectiveness of the treatment, through adjustment of doses and dosing intervals, and decrease the likelihood of emergence of resistance.^(16;35;37)

The PK / PD Indices mostly used in clinical practice are: C_{max} / MIC (relationship between the maximum concentration and MIC), AUC / MIC (relationship between the area under the curve and MIC) and t_> MIC (time that drug concentration is above the MIC).

antibiótico bastante irritante para os tecidos, a sua administração pela via I.M. pode ser dolorosa e provocar necrose, não sendo por isso aconselhada a sua administração por esta via.⁽¹⁾

Monitorização e Ajuste Posológico

Como referido anteriormente, quando se administra vancomicina são várias as situações que requerem a monitorização dos seus níveis séricos e o ajuste posológico das doses administradas. O facto de este fármaco apresentar uma estreita margem terapêutica, risco de toxicidade elevado e importantes variações farmacocinéticas interindividuais (atribuídas por exemplo à idade, ao peso e à função renal), assim como a emergência de casos de resistência, realçam a importância da monitorização e do ajuste posológico da vancomicina na prática clínica.^(3;13;24;25;26)

O risco de nefrotoxicidade e as alterações na função renal, potenciados pelo facto de a vancomicina ser extensamente eliminada por filtração glomerular, levam a que seja tão importante ajustar a posologia nos doentes com insuficiência renal.^(1;3) Também os casos de indivíduos submetidos a diálise peritoneal devem ser avaliados com a finalidade de confirmar se os níveis séricos de vancomicina estão dentro da margem terapêutica a atingir.⁽¹⁾ Além destes, há ainda que ter em conta os doentes críticos internados nas unidades de cuidados intensivos (UCI). Estes doentes estão sujeitos a um maior risco de contrair infecções nasocomiais, mas também a um maior risco de toxicidade pois apresentam usualmente disfunção de vários órgãos, como é o caso dos rins. A grande importância da monitorização e optimização da terapêutica nestes doentes deve-se ao impacto das falhas terapêuticas, originadas por regimes posológicos inadequados, sendo este particularmente crítico nesta subpopulação de doentes.^(16;27;28;29;30)

Devido a estes factores e à importância salientada, alguns autores^(3;28;31;32) defendem que a monitorização da terapêutica com vancomicina deve ser estabelecida como rotina, chegando mesmo a ser considerada essencial para obter melhores resultados clínicos.⁽³³⁾

As estimativas dos parâmetros farmacocinéticos têm permitido desenvolver vários métodos de ajuste posológico: normogramas, algoritmos, métodos de regressão e estratégia bayesiana.^(24;31)

Tanto os normogramas como os algoritmos permitem um ajustamento em função das características do sujeito (idade, sexo, peso, etc.), mas sem ter em conta as concentrações séricas do fármaco.⁽²⁴⁾ Os normogramas assumem um volume de distribuição fixo e baseiam-se na relação entre a clearance da VAN e a clearance de creatinina. Por conseguinte, é preferível a aplicação de metodologias que entrem em linha de conta com as concentrações séricas de fármaco, como os métodos de

In case of drugs with concentration-dependent kinetics, when the aim of the treatment is to reach maximum concentrations at the site of infection, the ratio C_{max} / MIC or AUC / MIC is usually used. If the drugs have time-dependent kinetics, like vancomycin, $t > MIC$ and AUC / MIC can be used. However, several studies have shown that the ratio AUC / MIC has better predictive ability in relation to vancomycin.^(2;15;16;34;35;37)

An AUC / MIC value greater than 400 has been proposed for vancomycin.⁽³⁷⁾

regressão e bayesiano.⁽³¹⁾

Os métodos de regressão procuram a melhor relação, linear ou não-linear, entre as concentrações calculadas a partir do modelo matemático e as concentrações séricas obtidas no doente. O método bayesiano permite estimar os parâmetros farmacocinéticos do doente, tendo como base dados populacionais e integrando ou não a informação do indivíduo (método bayesiano com e sem feedback, respectivamente).

De todas as técnicas desenvolvidas, o método bayesiano é usado como primeira escolha a nível hospitalar. Entre as suas vantagens documentadas, é particularmente apropriado para esquemas posológicos complexos ou para quando existem poucos doseamentos disponíveis.^(24;25;26)

Índices Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos (PK/PD)

Como foi referido anteriormente, o uso de índices PK/PD ajuda a maximizar a efectividade da terapêutica, através do ajuste de regimes posológicos e diminuir a emergência de casos de resistência.^(16;35;36)

Os índices PK/PD existentes na prática clínica são: $C_{máx} / CMI$ (relação entre a concentração máxima e a CMI), AUC / CMI (relação entre a Área sob a curva e a CMI) e $t > CMI$ (tempo que a concentração de fármaco está acima da CMI).

Nos casos onde o objectivo durante a administração da terapêutica é alcançar concentrações máximas no local de infecção, isto é, fármacos concentração-dependentes, utiliza-se o índice $C_{máx} / CMI$ ou AUC / CMI . Nos fármacos com cinética tempo-dependente, como é o caso da vancomicina, pode ser utilizado o índice $t > CMI$ ou AUC / CMI . Contudo, vários estudos comprovam que o índice AUC / CMI tem melhor capacidade preditiva, relativamente à vancomicina.^(2;15;16;34;35)

Um índice AUC / CMI superior a 400 permite melhores resultados associados à eficácia da vancomicina.⁽³⁷⁾

Conflict of interests

The authors declare that there are no financial and personal relationships that could be viewed as presenting a potential conflict of interests.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não existir qualquer relação pessoal ou financeira que possa ser entendida como representando um potencial conflito de interesses.

References / Referências

- [1]. Sousa JC. Manual de Antibióticos Antibacterianos. Fundação Fernando Pessoa. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa; 2005. Estes KS
- [2]. Derendorf H. Comparison of the pharmacokinetic properties of vancomycin, linezolid, tigecyclin, and daptomycin. *Eur J Med Res.* 2010;15(12):533-43
- Yasuhara M
- [3]. Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20(2):139-48.
- HidayatLK
- [4]. Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166(19):2138-44.
- [5]. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(6):1227-31.
- [6]. Cunha BA, Ristuccia AM. Clinical usefulness of vancomycin. *Clin Pharm* 1983; 2(5):417-24.
- Hazlewood KA
- [7]. Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 2010; 123(2):182.e1-7. Rybak
- [8]. M. Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr. R. Craig W, Biller M, Dalovisio JR, Levine DP. 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* 2009; 66(1):82-98.
- Jiang DY
- [9]. Fu XB, Zong XL, Chen B, Wang JC, Shan F. Focal injection of vancomycin combined with surgical debridement-dermatoplasty in the treatment of pseudo-epitheliomatous granuloma. *Burns* 2010; 36(4):552-7.
- Balkhair A
- [10]. Al Muharri Z, Darwish L, Farhan H, Sallam M. Treatment of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) endocarditis with linezolid. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl 3:e227-9.
- [11]. Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miro JM, Lalani T, Vigiiani G, Champion M, Corey R, Levine D. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(8):498-503.
- [12]. Makinson A, Le Moing V. New anti-Gram+antibiotics: which role in infective endocarditis? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2008; 57(2):88-92.
- [13]. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, Rossi C, de Francquen F, Cappello M, Leal T, Thys JP. Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(6):2015-7.
- Chaftari AM
- [14]. Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, Jiang Y, Raad I. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(2):182-6.
- Patel N
- [15]. Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(8):969-74.
- del Mar Fernández de Gatta García M
- [16]. Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33(2):279-85.
- [17]. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman's - the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. USA: McGraw-Hill; 2006.
- [18]. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 microg/mL in persons undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(2):124-9.
- Alonso-Fernandez MA
- [19]. Estébanez-Montiel MB, Rico-Cepeda MP, Catalan-Gonzalez M, Montejo-Gonzalez JC. Vancomicina en perfusión continua, una nueva pauta posológica en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 2005; 29(2):83-7.
- [20]. Kasiakou SK, Lawrence KR, Nicolaos C, Matthew FE. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: A Systematic Review of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters. *Drugs* 2005; 65(17):2499-2511.
- Jaruratanasirikul S.
- [21]. Julamanee J, Sudsai T, Saengsuwan P, Jullangkoon M, Ingviya N, Jarumanokul R. Comparison of continuous infusion versus intermittent infusion of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(2):172-6.
- [22]. Huttner A, Harbarth S. Guidelines for vancomycin use. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:616.
- [23]. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1):92-5.
- [24]. Kerguelen S, Guder F. Approche bayésienne de l'adaptation de posologie. *Revue française des laboratoires* 1998; 304, 93-97.
- [25]. García MJ. Populational pharmacokinetics: An approach to the optimization. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 26(4):256-7.
- [26]. Hurst AK, Yoshinaga MA, Mitani GH, Foo KA, Jelliffe RW, Harrison EC. Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(6):1165-1171.
- [27]. DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 111(23):e394-434.
- [28]. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(5):447-54.
- [29]. Staatz CE, Byrne C, Thomson AH. Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(2):164-76.
- [30]. Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez MP, González FM, del Mar Fernández de Gatta M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(2):201-12.
- Leader WG
- [31]. Chandler MH, Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28(4):327-42.
- [32]. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, Thomas F, Timsit JF, Similowski T, Mentec H, Mier L, Dreyfuss D. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(9):2460-7.
- [33]. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(6):876-9.
- Alvarez F
- [34]. Olaechea P, Grau S, Marin M, Dominguez A, Martinez-Lanao J, Soy D, Alos M, Victoria M, Sadaba B, Mediavilla A, Fatela D. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Farm Hosp* 2008; 32(2):113-23.
- [35]. Michalets EL, Pounders CL, Hollis SJ, Sutherland S. Outcomes associated with AUC₂₄/MIC normogram dosing of vancomycin. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(5):687-9.
- [36]. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Ggg. Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:349-353.
- [37]. Giuliano C, Haase KK, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(1):95-106.

