

RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO DE DROGAS EN FLUIDOS BIOLÓGICOS DE PACIENTES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

Dres. Brenda Lara Zylbersztajn¹, Martín Truszkowski², Lic. José M. Palacio³

INTRODUCCION

La monitorización de niveles plasmáticos de drogas es una de las estrategias planteadas para mejorar los resultados clínicos.

El objetivo de la monitorización de drogas en fluidos biológicos tiene una doble connotación:

- 1) Limitar los efectos adversos.
- 2) Aumentar la efectividad de los medicamentos.

A continuación se desarrollarán las recomendaciones sobre la correcta obtención de muestras e interpretación de los resultados obtenidos, como así también las características farmacocinéticas de drogas frecuentemente utilizadas en pacientes críticos, cuyo régimen de dosificación es modificado por el seguimiento de su concentración en fluidos biológicos, generalmente plasma.

DESARROLLO

En términos generales, la farmacocinética de un medicamento en un paciente determinado depende, entre otros muchos factores de:

- a) El comportamiento de un medicamento en el paciente (absorción, metabolismo, distribución, excreción)
- b) Factores fisiopatológicos del paciente (edad, función renal, shock hemodinámico, desnutrición grave, embarazo, etc.)
- c) Factores relacionados con el medicamento en cuestión (dosis, vía y forma de administración, hora del día, tiempo de tratamiento, etc.)
- d) Factores relacionados con otros medicamentos administrados de forma concomitante.

En los pacientes críticos se produce un conjunto de modificaciones que van a condicionar los procesos farmacocinéticos de numerosas drogas. Estas modificaciones se centran en dos aspectos:

- 1) Variaciones en el volumen de distribución (Vd): El aumento en el Vd se debe al incremento del agua extracelular y por lo tanto afecta más a la cinética de drogas hidrosolubles, como aminoglucósidos, glucopéptidos y beta-lactámicos que, como consecuencia, experimentan una disminución de sus concentraciones plasmáticas. Por el contrario, las drogas liposolubles (macrólidos, tetraciclinas, quinolonas, etc.) se ven menos afectados por estas variaciones. El incremento del Vd se produce en situaciones de edema generalizado, ascitis, derrame pleural, ventilación mecánica, administración de fluidos o nutrición parenteral o hipoalbuminemia¹. Asimismo, existe una relación directa entre el incremento del Vd de los aminoglucósidos y el estado de gravedad del paciente².
- 2) Variaciones en el aclaramiento hepático y renal. El aclaramiento de una droga puede verse incrementado en estados hiperdinámicos (como ocurre en situaciones iniciales de sepsis), tras la administración de fármacos vasoactivos y en fases tardías en pacientes quemados. El incremento en la excreción renal y en el aclaramiento, junto al aumento del Vd, conducen a un descenso de las concentraciones plasmáticas de diversas drogas, pudiendo llegar a ser insuficientes en el lugar de acción. Por el contrario, en situaciones de fallo multiorgánico, existe una disminución de la excreción de medicamentos, por lo que se incrementarían las concentraciones plasmáticas, lo que puede conllevar la aparición de efectos tóxicos.

¹Servicio de Farmacia. ²Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. ³Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP 45) Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Otros factores que pueden alterar las características farmacocinéticas en todos los pacientes, incluidos los pacientes críticos, son la edad, el peso y las interacciones medicamentosas. Cabe también considerar la hipoalbuminemia como factor condicionante de la farmacocinética de aquellos fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas, puesto que en estos estados, las concentraciones de fármaco esperadas pueden verse alteradas por un incremento de la fracción libre en plasma. Además y según algunos autores, en pacientes críticos con una larga estancia en unidad de cuidados críticos (UCI), la pérdida de masa muscular reduce los niveles de creatinina plasmática, de tal forma que su medida puede no reflejar adecuadamente la función renal y, por lo tanto, los ajustes de dosis basados en este parámetro pueden ser inadecuados³. En pacientes sépticos se concentran muchas de las alteraciones descritas⁴ ya que, por una parte, se incrementa el Vd y el aclaramiento del fármaco (por estados hiperdinámicos, fármacos vasoactivos) y, por otra, con facilidad se produce un fallo multiorgánico que conlleva una disminución de la eliminación de drogas. La línea que divide ambas situaciones es muy estrecha, por lo que será imprescindible realizar un ajuste de las dosis basado en la monitorización de fármacos, principalmente aquellos de carácter hidrofílico o levemente lipofílico.

A fin de minimizar la variabilidad entre dosis y concentraciones plasmáticas, y por ende, efecto farmacológico, es altamente recomendable seguir unos procedimientos normalizados establecidos para la extracción, conservación y transporte de muestras.

Extracción de muestras de sangre

El personal responsable de la extracción deberá documentar la fecha y hora exacta para una correcta interpretación de los resultados.

Existe una serie de recomendaciones generales a la hora de la toma de muestras: en la mayoría de los casos puede utilizarse indistintamente suero o plasma debido a las pocas diferencias observadas entre ambas muestras. En el caso de obtenerse plasma, éste no debe ser plasma heparinizado, ya que la presencia de heparina puede interferir. Siempre debe evitarse la hemólisis dirigiendo la sangre hacia las paredes del tubo, nunca hacia el fondo. Esto es especialmente importante en el caso de aminoglucósidos, antidepresivos y antiepilépticos, puesto que la hemólisis puede falsear los resultados. En pacientes en los que se desee monitorizar más de un fármaco es suficiente obtener una única muestra, siempre que los tubos y los tiempos de muestreo sean compatibles.

Valle: los niveles valle se obtienen en los 5-30 minutos previos a la administración de la dosis del fármaco o justo antes del suministro del mismo.

Pico: el horario para la obtención del pico, dependerá del fármaco a monitorizar. Así el pico en

los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y tobramicina) se debe obtener a la media hora de la finalización de la infusión.

Existen fármacos, como la ciclosporina, en los que el indicador de eficacia se ha relacionado con la C₂, es decir, la concentración a las 2 horas de haber administrado el fármaco (con una variación de ± 15 minutos).

Concentración en estado estacionario (C_{ss}): Si se administra un fármaco en perfusión continua, la hora de la extracción no es relevante. Se debe hacer en el miembro contralateral donde se está administrando el fármaco y una vez se haya alcanzado el estado estacionario, el cual se alcanza cumplidas 5 a 7 semividas plasmáticas de la droga en cuestión, bajo el mismo régimen.

Volumen requerido: 100 μ l suero o plasma, por lo que serían suficientes muestras de 2 ml de sangre. En el caso concreto de neonatos, este volumen puede reducirse a menos de 1 ml. Cuando se pretende determinar aminoglucósidos, debido a su distribución intraeritrocitaria, debe evitarse la hemólisis de la muestra, puesto que los verdaderos valores de concentración pueden verse falseados.

Las muestras deben ser enviadas al laboratorio lo antes posible. En el caso de que no puedan enviarse inmediatamente, deben guardarse refrigeradas (4 °C), como máximo durante 24 h.

En el caso de necesitar realizar cambios en el esquema de dosificación debido a niveles inadecuados y no poder contar con un servicio de farmacocinética clínica, se sugiere no hacer cambios bruscos en las dosificaciones. Como norma general, no variar más de un 20% la dosis. A excepción de los casos en los que el paciente esté claramente sobre o infradosificado según su peso, función renal o edad gestacional. Se repetirá una nueva determinación siempre que se modifiquen las dosis, por cualquier motivo, luego de alcanzar el nuevo estado estacionario.

Antibióticos

Para el caso de los antibióticos, se limita prácticamente a la monitorización de vancomicina y aminoglucósidos aunque es deseable poder realizar monitoreo de mayor cantidad de antimicrobianos en los cuales las características farmacocinéticas farmacodinámicas lo posibiliten⁵⁻⁶⁻⁷.

Los aminoglucósidos son fármacos concentración-dependiente. A valores de concentración plasmática máxima (C_{máx}) más elevados, mayor efecto bactericida, mayor efecto post-antibiótico y mayor probabilidad de éxito terapéutico. Mantener una relación C_{máx}/concentración inhibitoria mínima (CIM) > 10-12 es recomendable para una respuesta clínica satisfactoria⁸.

Para este grupo de antimicrobianos, deben extraerse dos muestras, pico y valle. La muestra para el valle debe extraerse en los 30 min previos a la

dosis siguiente⁹. Para el pico se obtiene 30 min tras finalizar la perfusión¹⁰. Para una correcta interpretación de los resultados, es de suma importancia conocer el momento exacto de extracción así como la duración de la perfusión. Cuando se administran en régimen convencional, el margen terapéutico de la gentamicina es: valle: < 2 ug/mL y pico : 6-10 ug/mL; siendo para amikacina: valle: < 4 ug/mL y pico: 20-30 ug/mL.

En el caso de vancomicina, administrada en perfusión intermitente, el momento idóneo para la realización de la extracción de muestras para la determinación de niveles plasmáticos y/o en tejidos es en valle, una vez alcanzado el estado de estado estacionario¹¹⁻¹⁵. El mismo, depende de la semivida de eliminación del fármaco ($t_{1/2}$), que a su vez depende de la función renal del paciente. En un paciente con función renal normal, la $t_{1/2}$ de vancomicina es aproximadamente 5-6 horas, por lo que el estado estacionario se alcanzaría el segundo día de tratamiento ($5 \times t_{1/2}$). De las experiencias clínicas comunicadas es posible estimar que concentraciones de vancomicina en valle y pico de 10 ug/mL y 30 ug/mL, respectivamente, están asociadas a área bajo la curva (AUC) de vancomicina de aproximadamente 250 ug*h/mL. Esto supone que, para microorganismos con CIM inferiores a 1 ug/mL, el valor del AUC/CIM suele ser siempre superior a 350-400, mientras que, para microorganismos con CIM superiores o iguales a 1, será muy difícil optimizar los valores de AUC/CIM, por lo que no estaría indicado el tratamiento con vancomicina¹⁶.

Neumonía

Numerosos estudios demuestran que la penetración de vancomicina a tejido pulmonar y líquido pleural difiere según la inflamación y grado de sepsis del paciente. En general, la concentración pulmonar del antibiótico, parece ser de aproximadamente un 40% de la concentración sérica¹⁷. Es por ello que parece recomendable aconsejar concentraciones séricas superiores a las establecidas como estándar: valle: 15-20 ug/mL.

Osteomielitis

La penetración y distribución de vancomicina al tejido óseo es también un factor limitante en el tratamiento de las osteomielitis por microorganismos sensibles al fármaco. Vuagnat et al observaron que la concentración de vancomicina en hueso se sitúa entre el 15 y el 20% de la concentración en suero¹⁸. Ante esta evidencia, sería muy recomendable mantener concentraciones séricas en valle de 15-20 ug/mL.

Meningitis

El paso de vancomicina al líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el torrente circulatorio depende en gran medida del grado de inflamación de las meninges y

oscila entre el 22 al 50%¹⁹. Esto supone que, para poder alcanzar concentraciones de fármaco en LCR dentro del intervalo considerado como terapéutico, es necesario mantener valles entre 15-20 ug/mL.

Endocarditis

Requiere especial atención la endocarditis causada por microorganismos sensibles a vancomicina. En este caso, el fármaco debe penetrar en el tejido cardíaco, y según un estudio realizado por Martin et al, la concentración en miocardio es muy variable, 3-20% de la concentración sérica²⁰, lo que justificaría la comunicación frecuente de ineficacia de vancomicina en esta patología.

Cuando las concentraciones plasmáticas se encuentran dentro de los márgenes normales se recomienda una nueva extracción a los 3-4 días para los aminoglucósidos y a los 7 días para vancomicina, a menos que la evolución clínica justifique una determinación en intervalos más cortos.

En pacientes con infecciones graves sería aconsejable medir la concentración de antibióticos en los líquidos o tejidos a los que se tenga acceso coincidiendo con la extracción de la muestra de sangre. Esta muestra puede ayudar a decidir una modificación de la dosis, aun cuando las concentraciones observadas en suero se hayan considerado adecuadas. Vancomicina y aminoglucósidos tienen especial dificultad para llegar a pulmón, sistema nervioso central y órganos con barreras.

Inmunosupresores

Como resultado de un ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorio y doble ciego en 188 pacientes con trasplante hepático primario, tratados con la fórmula convencional o la nueva microemulsión²¹ se demostró que en los pacientes que recibían la microemulsión, la concentración 2 horas después de la dosis de la mañana (C2), tenía una gran correlación con la exposición al fármaco o AUC ($r^2=0.93$). Se ha observado una menor incidencia de rechazo con un rango terapéutico para la concentración 2 horas después de la dosis (C2) de 800 — 1200 ng/mL²².

Si se ha utilizado ciclosporina por vía intravenosa (IV), no utilizar el mismo catéter para la extracción de la muestra, porque aunque ya no se esté pasando ciclosporina, ésta queda absorbida al material del catéter y puede contaminar la muestra dando resultados más elevados. Se recomienda monitorizar la ciclosporina de 4 a 7 veces a la semana en el período del postrasplante inmediato, sobre todo es esencial cuando se inicia el tratamiento oral, debido a la alta variación intra e interindividual en este período.

Luego reducir progresivamente la frecuencia monitorizando una vez a la semana y una vez cada 15 días, hasta realizar una determinación al mes durante el primer año. Posteriormente realizar una determinación cada 3 meses²³.

La elevada variabilidad farmacocinética interindividual observada en la biodisponibilidad del tacrolimus puede producirse como resultado del metabolismo gastrointestinal (enzimas CYP3A4 y CYP3A5, susceptibles a la acción de otros fármacos que actúen como inductores o inhibidores) y del efecto de primer paso hepático que sufre antes de alcanzar la circulación sistémica. Por otra parte, la expresión de las p-glicoproteínas, que es muy variable de unos individuos a otros, tiene un papel decisivo en el transporte, absorción y biodisponibilidad del fármaco.

Tiempo de muestreo: Predosis matinal, valle: 5-15 ng/ml en monoterapias; 3-8 ng/ml combinado con otros inmunosupresores.

El sirolimus o rapamicina, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando la C_{max} en 1 hora. Su biodisponibilidad es de un 15% y la t_{1/2} de 62.5 ± 16.2 horas. Posee una alta unión a hemáties, por lo que las determinaciones de las concentraciones se realizan en sangre entera. Se metaboliza vía hepática a través del sistema del citocromo P450²⁴. Cuando la rapamicina se administra conjuntamente con ciclosporina, se debe administrar 4 horas después. Si se administran al mismo tiempo la ciclosporina aumenta la biodisponibilidad de la rapamicina, dando lugar a un aumento del AUC, de la C_{max} y del nivel valle, así como a una disminución del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max})²⁵. Se ha encontrado una gran correlación entre el AUC y los niveles valle en el estado de equilibrio, por lo que la monitorización en el valle del intervalo de dosificación es una forma adecuada de individualizar la dosis. Se determinan los niveles de rapamicina cada 3 días mientras el paciente se encuentre hospitalizado, luego, las determinaciones se realizan mensualmente hasta el año de tratamiento, y a partir de este momento cada 3 meses siempre que el paciente esté estable.

Anticonvulsivantes

La determinación de concentraciones plasmáticas de anticonvulsivantes es más apropiada cuando se alcanza el estado estacionario. Se recomienda obtener concentraciones plasmáticas en las siguientes condiciones: luego de comenzar un tratamiento; como control luego de realizar un cambio en el esquema; luego de agregar otra droga que tenga interacción potencial con la primera; luego de un cambio en la función hepática; cardíaca o gastrointestinal; seis horas después de una convulsión en un paciente previamente controlado; luego de un cambio inexplicable de la frecuencia de las convulsiones; ante la sospecha de toxicidad; ante la sospecha de no cumplimiento. El valle es la muestra más apropiada cuando se monitorea la dosis oral de anti-epilépticos en general. Se debe conocer el tiempo de muestreo con respecto a la dosis administrada, para evitar malinterpretaciones de resultados. Acido

valproico y carbamazepina son afectados por ritmo circadiano por lo que es importante la determinación en un horario determinado del día²⁶.

Carbamazepina

El rango terapéutico es bajo 4-12 ug/mL. El monitoreo de la droga es de gran valor. En algunos pacientes tratados crónicamente con carbamazepina, la autoinducción del metabolismo puede acortar la vida media lo suficiente como para justificar dos o aún tres administraciones diarias.

Acido valproico

Una característica de esta droga es que cuando alcanza una concentración plasmática cercana a 75 ug/mL, la fracción libre aumenta rápidamente si se incrementa la dosis. Como la droga libre es la habilitada para ser metabolizada, cualquier aumento de la fracción libre es rápidamente metabolizado, por lo que la concentración total de droga en plasma aumenta poco con incrementos de dosis. A bajas dosis, hay un aumento lineal de la concentración plasmática en respuesta a los incrementos de dosis²⁷.

Fenobarbital

Es un potente inductor del sistema del citocromo P450, por lo que aumenta el metabolismo de muchas drogas, incluyendo carbamazepina y ácido valproico. La larga vida media de la droga justifica una dosis de carga para alcanzar los niveles terapéuticos rápidamente.

Fenitoína

Se han documentado problemas con la biodisponibilidad de la fenitoína. La vía intramuscular de administración produce una absorción impredecible y por lo tanto debe ser evitada. La fenitoína es metabolizada casi completamente en el hígado a metabolitos inactivos por un proceso que es saturable, donde los pequeños cambios en la dosis producen cambios desordenados en la concentración plasmática, aclaramiento hepático y en el efecto.

En la Tabla 1 se recogen de forma resumida las características propias para la monitorización de las drogas antes mencionadas, el momento adecuado para la extracción de la muestra, concentraciones pico y valle deseables, entre otros datos.

CONCLUSIONES

Para una correcta interpretación y seguimiento de concentraciones de drogas, con rango terapéutico estrecho y/o amplia variabilidad farmacocinética, usadas frecuentemente en los pacientes críticos con estadía en UCIP, es fundamental que el equipo interdisciplinario que atiende a niños críticos (médicos terapeutas, enfermeros, farmacéuticos), conozca las características de las drogas estudiadas, no sólo desde el punto de vista farmacocinético, sino tam-

TABLA 1:FARMACOS USUALMENTE MONITORIZADOS.

Farmaco	Solvente	Tiempo de infusión	Pico		Valle		Observaciones
			Tiempo (momento de la toma de muestra)	Valor normal (rango terapéutico)	Tiempo (momento de la toma de muestra)	Valor normal (rango terapéutico)	
Amicacina	Dextrosa, Solución fisiológica	30 min	30 min post-infusión	20-30ug/ml(DM) 30-40ug/ml(DU)	30-15 min pre-dosis	2-8 ug/ml (DM) <2 ug/ml (DU)	Dosar pico y valle
Carbamazepina					cada 4 - 6 meses, valle	4-12 ug/ml	Autoinducción
Fenitoína	Solución Fisiológica: 1-10 mg/ml (alternativa: sin diluir)	neonatos: vel. Máx: 0,5 mg/kg/h -niños, adultos: Vel max: 1-3 mg/kg/min	impregnación: 1 hr post-dosis	total: 10-20 ug/ml libre: 1-2 ug/ml	1° muestra: 2-3 días del inicio del régimen mantenimiento: cada 7-14 días	total: 10-20 ug/ml libre: 1-2 ug/ml	- Correc. de cp en hipoalb: Cp medida / (0.2 * x alb (g/dl) + 0.1) *0.1 - Metab. saturable
Fenobarbital	Dextrosa, Solución fisiológica	lactantes y niños: vel máx: 1 mg/kg/min con un máximo de 30 mg/min. Adultos: máx 60 mg/min	sin considerar tiempo		10-40 ug/ml		
Gentamicina	Dextrosa, Solución fisiológica	30 min	30 min post-infusión	6-10 ug/ml (DM) 16-24 ug/mL (DU)	30-15 min pre-dosis	0,5-2 ug/ml (DM) <1 ug/mL (DU)	Dosar valle
Valproico	Dextrosa	60 min, 20 mg/min			previo dosis de la mañana, valle	50-100 ug/ml	Unión a proteínas plasmáticas saturable
Vancomicina	Dextrosa, Solución fisiológica	60 min			30-15 min pre-dosis	10-15 ug/ml, infec graves: 15-20 ug/ml	Dosar valle
Ciclosporina	Dextrosa	2-6 horas	C2: 2 horas post administración de la dosis (vía oral)	800-1200 ng/mL	C0: 30-15 min pre-dosis	200 ng/mL	consultar niveles según indicación
Tacrolimus					30-15 min pre-dosis	5-15 ng/mL	
Sirolimus					30-15 min pre-dosis	10-20 ng/mL	administrar 4 horas despues de ciclosporina para no elevar su AUC

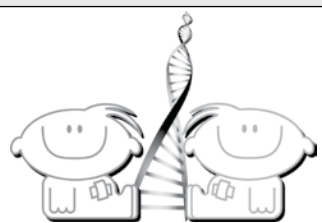
(*) Si la muestra se obtiene en horario de guardia, conservar a temperatura ambiente hasta el día siguiente y entregar en Laboratorio Central en horario de planta. DM: dosis múltiple. DU: dosis única.

bién de la correcta forma de administración y toma de muestra para poder optimizar las determinaciones realizadas, lograr un monitoreo adecuado de las drogas y un ajuste posológico correcto con el fin de obtener una respuesta clínica satisfactoria.

REFERENCIAS

1. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharmacokinet. 2005;44:1009-34.
2. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. Anaesth Intensive Care. 1993;21:172-3.
3. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. Clin Pharmacokinet. 2002;41:35-51.
4. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. Anaesth Intensive Care. 2002;30:134-44.
5. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología

- Clínica, Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC). Farmacia Hospitalaria. 2008;2: 32
- Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, Linden R. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:125-37.
 - Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008 15;46:201-11.
 - Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002;28:936-42. Epub 2002 May 30.
 - Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 3.ª ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2005.
 - Prescott et al. Extended-Interval Once-Daily Dosing of Aminoglycosides in Adult and Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy* 2010;30:95-108
 - Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editores. *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics, principles of therapeutic drug monitoring*. 4.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
 - Bauer L. *Applied clinical pharmacokinetics*. 1.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001.
 - Winter ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
 - Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *Clinical Chemistry*. 1998;44:1129-40.
 - Bergquist SC, Edmond MB. Vancomycin therapeutic drug monitoring in adult patients. *P&T News*. 1995;16.
 - Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;1;52:285-92.
 - Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:865-9.
 - Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, Schuhmacher H, Duong M, Hoffmeyer P, et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29:351-7.
 - Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Pallares R, Sabate I, Rufi G, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:2467-72.
 - Martin C, Alaya M, Mallet MN, Viviand X, Ennabli K, Said R, et al. Penetration of vancomycin into mediastinal and cardiac tissues in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:396-9.
 - Grant D, Kneteman N, Tchervenkov J, Roy A, Murphy G, Tan A, et al. Peak cyclosporine levels (Cmax) correlate with freedom from liver graft rejection. *Transplantation* 1999;67:1133-7.
 - Keown P, Kahan BD, Johnston A, Levy G, Dunn SP, Cittero F, et al. Optimization of cyclosporine therapy with new therapeutic drug monitoring strategies: Report from the international Neoral TDM advisory consensus meeting (Vancouver, November 1997). *Transplant Proc* 1998;30: 1645-9.
 - Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, Shaw L, Holt DW, Yatscoff R, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporine monitoring in organ transplantation: Report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995;17:642-54.
 - Trepanier DJ, Gallant H, Legatt DF, Yatscoff RW. Rapamycin: Distribution, pharmacokinetics and therapeutic range investigations: An update. *Clin Biochem* 1998;31:345-51.
 - Kaplan B, Meier-Kriesche H-U, Napoli K, Kahan B. The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:48-53.
 - Warner A, Privitera M, Bates D. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring *Clinical Chemistry* 1998;44:5 1085-1095
 - Wilder BJ. Pharmacokinetics of valproate and carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(Suppl):64S-68S.



Hospital de Pediatría S.A.M.I.C.
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

SIMPOSIO INTERNACIONAL DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

21 al 23 de octubre de 2013

**Enfermedades del Metabolismo Intermedio
Enfermedades de Depósito**

**Conferencias
Discusión de Casos Clínicos**

Invitados Extranjeros – Invitados Nacionales

Más Información: jornadaecm@fhg.org.ar