

Artículos científicos

Nefrototoxicidad en pacientes ingresados a la UCI con monitorización de niveles de vancomicina

Nephrotoxicity in patients admitted to ICU with monitorization of levels of vancomycin

Jhoel Amores

Hospital Santo Tomás, Panamá.

Palabras Claves: nefrototoxicidad, niveles, vancomicina.

Keywords: nephrotoxicity, levels, vancomycin.

Correspondencia a:
Dr. Jhoel Amores

Correo electrónico:
jhoel_30@hotmail.com

Recibido: 19 de enero 2021.

Aceptado: 25 de mayo 2021.

Publicado: 15 de jun. 2021

Aspectos bioéticos:

El autor declara que no existe conflicto de interés alguno asociado en la publicación de este manuscrito. El presente trabajo fue avalado por el Comité de Bioética del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel.

Resumen

En el 2009 un grupo de tareas encabezado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomendó niveles de vancomicina entre 15-20 mg/L para asegurar efectividad ante el aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias del *Staphylococcus aureus* resistente a Metilina (MRSA). No existe evidencia concluyente sobre el impacto de estos nuevos niveles terapéuticos en el riesgo de nefrototoxicidad. Objetivo: determinar si existe una asociación entre los niveles plasmáticos valle de vancomicina y el desarrollo de nefrototoxicidad, independientemente de la presencia o no de otros factores de riesgo para lesión renal. Metodología: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se estudiaron pacientes ingresados a UCI del Hospital Santo Tomás, entre el 01 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2018, que fueron tratados con vancomicina. Se realizó análisis bivariado y multivariante. Resultados: 54 pacientes entraron al análisis; se inició la monitorización de niveles plasmáticos principalmente después de la cuarta dosis (77.78%); 13 pacientes (24.07%) desarrollaron nefrototoxicidad por vancomicina; en el análisis bivariado la única variable con una relación estadísticamente significativa con nefrototoxicidad fue tener niveles valle >15 mg/L (P=0.003). El análisis de regresión logística multivariante mostró que los niveles valle >15 mg/L tienen una asociación estadísticamente significativa con nefrototoxicidad (OR, 15.20 [95% IC, 1.48-156.11]; P=0.022), la cual es independiente de otros confusores. Conclusiones: Los niveles valle de vancomicina >15 mg/L se asociaron de forma independiente a nefrototoxicidad por vancomicina. Se deben realizar estudios prospectivos para definir la asociación de niveles valle de vancomicina con el desarrollo de nefrototoxicidad.

Abstract

In 2009 a task force led by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommended vancomycin levels between 15-20 mg/L to ensure effectiveness in the face of increasing minimum inhibitory concentrations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). There is no conclusive evidence on the impact of these new therapeutic levels on the risk of nephrotoxicity. Objective: to determine whether there is an association between vancomycin trough plasma levels and the development of nephrotoxicity, independently of the presence or absence of other risk factors for renal injury. Methodology: a retrospective cohort study was carried out. Patients admitted to the ICU of Hospital Santo Tomás, between January 01, 2018 and December 31, 2018, who were treated with vancomycin were studied. Bivariate and multivariate analysis was performed. Results: 54 patients entered the analysis; monitoring of plasma levels was initiated mainly after the fourth dose (77.78%); 13 patients (24.07%) developed vancomycin nephrotoxicity; in the bivariate analysis the only variable with a statistically significant relationship with nephrotoxicity was having trough levels >15 mg/L (P=0.003). Multivariate logistic regression analysis showed that trough levels >15 mg/L have a statistically significant association with nephrotoxicity (OR, 15.20 [95% CI, 1.48-156.11]; P=0.022), which is independent of other confounders. Conclusions: Vancomycin trough levels >15 mg/L were independently associated with vancomycin nephrotoxicity. Prospective studies should be performed to define the association of vancomycin trough levels with the development of nephrotoxicity.

INTRODUCCIÓN

La vancomicina ha sido la piedra angular para el tratamiento empírico de microorganismos gram-positivos, particularmente el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, por más de 50 años [1]. El grupo de tareas que reunió a la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)/Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalistas (ASHP)/Sociedad de Farmacólogos en Enfermedades Infecciosas (SIDP) realizó un consenso en 2009 donde recomendaron niveles plasmáticos de vancomicina entre 15-20 mg/L en el tratamiento de infecciones severas en un intento por evitar el incremento progresivo las concentraciones mínimas inhibitorias de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) [2]. La consecuencia no esperada de esta recomendación fue un incremento significativo en las tasas de nefrotoxicidad reportadas en la literatura [1].

La incidencia de nefrotoxicidad por vancomicina varía en un rango de 10 a 40 % según reportan varios estudios, esto podría resultar en cambios de dosis o del tipo de antibiótico utilizado. Se han propuesto varios factores de riesgo para nefrotoxicidad por vancomicina: dosis altas, altas concentraciones valle de vancomicina (medida justo antes de la siguiente dosis, a partir de la cuarta dosis), duración del tratamiento, uso de nefrotoxinas, alteración renal de base, uso de vasopresores, terapia combinada con piperacilina/tazobactam, incremento en el puntaje APACHE II, entre otros (1,3,4,5,6,7). Kovacevic y colaboradores [8] determinaron en una cohorte prospectiva que el grupo de pacientes con hipoalbuminemia severa alcanzaba niveles de vancomicina superiores comparado al grupo con hipoalbuminemia no severa (23.04 [19.14] vs 13.28 [11.28], $p=0.01$).

La posibilidad de ajustar la dosis a partir de sus concentraciones en plasma ha constituido un avance muy importante en términos de eficacia; sin embargo, no existe evidencia concluyente sobre su impacto en determinar el riesgo de nefrotoxicidad a partir de puntos corte preestablecidos [9]. En nuestro entender a nivel local no contamos con estudios sobre nefrotoxicidad por vancomicina en pacientes con monitorización de los niveles plasmáticos, ni la relación de ésta con otros factores de riesgo en los pacientes atendidos en nuestras instituciones de salud.

En una muestra de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santo Tomás en Ciudad Panamá en el período del 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2018, en los cuales se realizó monitorización de los niveles plasmáticos de vancomicina, nos proponemos como objetivo primario determinar la relación entre nefrotoxicidad por vancomicina y niveles valle de vancomicina, tomando en cuenta los posibles factores confusores. Como objetivo secundario se pretende evaluar los parámetros de uso adecuado del antibiótico como: indicación inicial, inicio de monitorización, número de

mediciones, confirmación microbiológica, duración del tratamiento y logro de niveles terapéuticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue realizado con pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santo Tomás provenientes de salas quirúrgicas y clínicas a los que se les estaba aplicando vancomicina sola o en combinación con otros antibióticos, por cuadro infeccioso, en el período comprendido del 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2018. Se utilizó la fórmula de Kelsey para cálculo de muestra en estudios de cohorte con dos grupos de análisis, con una muestra mínima recomendada de 76 pacientes. De los 424 pacientes ingresados a la UCI en el 2018, 351 recibieron vancomicina, de éstos, 162 tenían monitorización de los niveles valle, con 106 expedientes disponibles para revisión en el Departamento de Registros Médicos. Luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, la muestra del estudio quedó constituida por 54 pacientes. Es un estudio de tipo cohorte retrospectiva, observacional, analítico.

Criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de la cohorte: nefrotoxicidad y no nefrotoxicidad por vancomicina.

La definición de nefrotoxicidad por vancomicina en este trabajo está dada por la elevación de la creatinina sanguínea >0.5 mg/dL o $>50\%$ del valor basal en dos o más mediciones, después de haber recibido al menos 4 dosis y hasta 48 horas después de suspendido el fármaco [2].

Los pacientes que cumplían el criterio de nefrotoxicidad fueron incluidos en el grupo de nefrotoxicidad y los que no lo cumplían se incluyeron en el grupo de no nefrotoxicidad. Ambos grupos se sometieron a criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión: edad cronológica a partir de los 15 años cumplidos en adelante, haber recibido tratamiento con vancomicina por primera vez durante su estancia en UCI, recibir al menos cuatro dosis de tratamiento con vancomicina, realización de la primera medición de niveles de vancomicina en los primeros 7 días de tratamiento, valor de creatinina sanguínea menor a 1.0 mg/dL (valores superiores sugieren lesión renal ya instaurada) al inicio del tratamiento con vancomicina, al menos dos mediciones de los valores de creatinina sérica posterior al inicio del tratamiento con vancomicina.

Criterios de exclusión: pacientes que fueron tratados con terapia de reemplazo renal en algún momento previo al inicio del tratamiento con vancomicina y aquellos que habían recibido tratamiento con vancomicina por más de 72 horas antes de ingresar a UCI. Además, en el grupo

de no nefrotoxicidad se excluyeron los pacientes que fallecieron en los primeros siete días de tratamiento con vancomicina.

Variables de estudio: edad, sexo, nivel plasmático valle de vancomicina, confirmación de MRSA, inicio de monitorización, duración del tratamiento con vancomicina, uso de soporte vasopresor, uso de otras nefrotoxinas, puntaje del score APACHE II, puntaje del score Charlson e hipalbuminemia severa.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizaron técnicas de estadística descriptiva e inferencial. Los programas utilizados para el análisis de datos fueron Epiinfo versión 7.2.3.1 y Stata 16. Como índices de tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se empleó el promedio y desviación estándar (DS) ante la presencia de normalidad y la mediana y el rango intercuartil (IQR) cuando no se comprobó normalidad en la distribución de los datos. Para las variables categóricas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Para la prueba estadística de variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher. Se realizó análisis bivariado entre nefrotoxicidad por vancomicina y las variables de estudio. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística multivariante, donde los resultados fueron sometidos a un modelo ajustado según sexo y las variables con una $p < 0.70$ en el análisis bivariado (incluyendo los grupos de edad). Se considera que hay una relación estadísticamente significativa cuando la p fue inferior a 0.05.

Consideraciones éticas

Para esta investigación se obtuvo la aprobación de la Coordinación institucional de Docencia e Investigación del Hospital Santo Tomás y el Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. No se utilizaron datos de identificación personal y se respetaron los principios éticos acordes a los convenios internacionales.

RESULTADOS

Se incluyeron 54 pacientes, de los cuales 36(66.67%) pertenecían al sexo masculino; con respecto a la evaluación de uso adecuado de vancomicina (Ver tabla 1), la indicación inicial de vancomicina fue predominantemente empírica (62.96%); se inició la monitorización de niveles plasmáticos principalmente después de la cuarta dosis (77.78%); a todos los individuos se les realizó cultivos microbiológicos, sin embargo solo a 3(5.56%) se les detectó crecimiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA); la prueba de Kappa (Ver tabla 2) para concordancia entre la indicación inicial del antibiótico y la posterior confirmación de MRSA tuvo un valor de -0.11; entre los pacientes a los cuales se les realizaron niveles de vancomicina dentro de las primeras 72 h (23 pacien-

Tabla 1. Resultados de las principales variables involucradas en la evaluación de uso adecuado de vancomicina.

Característica	Resultado
Indicación inicial de vancomicina, No. (%)	
Empírico	34 (62.96)
Dirigido	20 (37.04)
Inicio de monitorización, niveles de vancomicina, No. (%)	
Antes de cuarta dosis	12 (22,22)
Después de cuarta dosis	42 (77.78)
Número de mediciones, niveles de vancomicina, No. (%)	
1	24 (44.44)
2	18 (33.33)
3	7 (12.96)
4	3 (5.56)
5	2 (3.70)
Toma de cultivos microbiológicos, No. (%)	
Sí	54 (100)
Confirmación microbiológica de MRSA, No. (%)	
Sí	3 (5.56)
No	51 (94.44)
Niveles terapéuticos en las primeras 72 h, No. (%)	
Sí	3 (13.04)
No	20 (86.96)
Duración del tratamiento de vancomicina (días), promedio (SD)	14.61(6.31)
Nivel valle de vancomicina (primeros 7 días), mediana (IQR)	13.07 (8.19-19.59)

No= número de pacientes; MRSA= *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; IQR= rango intercuartil; %= porcentaje; SD= Desviación estándar.

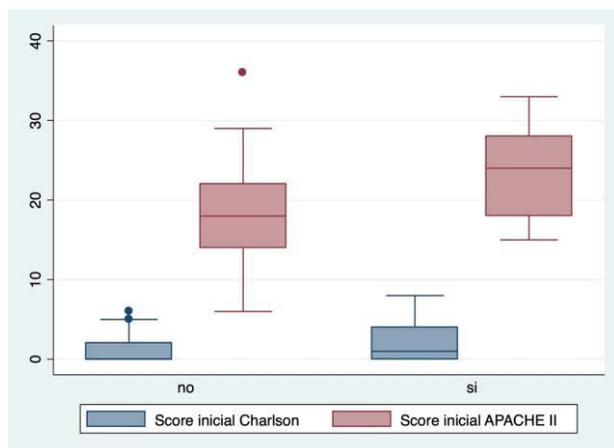
tes; 42.59%), solo 13.04% lograron niveles considerados terapéuticos (15-20 mg/L); la mediana de duración del tratamiento con vancomicina fue 14 días (IQR, 10-19 días); la mediana de nivel valle fue 13.07 mg/L (IQR, 8.19-19.59 mg/L); 13 pacientes (24.07%) desarrollaron nefrotoxicidad por vancomicina; en el análisis bivariado (Ver tabla 3), la única variable con una relación estadísticamente significativa con nefrotoxicidad fue tener niveles valle > 15 mg/L ($P=0.003$). El análisis de regresión logística multivariante (Ver tabla 4), mostró que los niveles valle

Tabla 2. Correlación entre la indicación de vancomicina y confirmación de MRSA. Prueba Kappa.

Indicación de vancomicina	Cultivos (-) por MRSA	Cultivo (+) por MRSA	Total
Dirigido, No.	17	3	20
Empírico, No.	34	0	34
Total	51	3	54

kappa= -0.1137; (-)= negativo; (+)= positivo; No.= número. Dirigido=frotis que reportaba cocos gram positivos, sugestivo de *S. aureus*. Empírico=sin orientación microbiológica inicial. kappa=prueba de concordancia estadística.

Gráfico 1. Relación entre nefrotoxicidad, score APACHE II y score Charlson.



Charlson=predicador de mortalidad basado en comorbilidades; APACHE II=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, predicador de mortalidad en UCI.

>15 mg/L tienen una asociación estadísticamente significativa con nefrotoxicidad (OR, 15.20 [95% IC, 1.48-156.11]; P=0.022), la cual es independiente de los otros confusores evaluados. El análisis de regresión logística también mostró asociación estadística con la confirmación de MRSA en los cultivos (OR, 37.85 [95% IC, 1.02-1397.27]; P=0.048).

DISCUSIÓN

44,00% de los pacientes con niveles valle de vancomicina >15 mg/L desarrollaron nefrotoxicidad, lo cual está muy por encima a lo reportado por Bosso et al. (29.6%) en el año 2011 [10].

En el análisis bivariado los niveles valle de vancomicina >15 mg/L constituyen la única variable con asociación es-

Tabla 3. Asociación entre nefrotoxicidad y variables de estudio

Característica	Nefrotoxicidad (No.=13)	No Nefrotoxicidad (No.=41)	p
Sexo, No.			
Masculino	11	25	0.17
Femenino	2	16	
Inicio de monitorización, No.			
Antes de la cuarta dosis	4	8	0.45
Después de la cuarta dosis	9	33	
Confirmación de MRSA, No.			
Sí	2	1	0.14
No	11	40	
Niveles valle de vancomicina, No.			
≤15 mg/L	2	27	0.003
>15 mg/L	11	14	
Duración del tratamiento con vancomicina, No.			
>7 días	11	37	0.62
≤7 días	2	4	
Uso de medicamentos vasopresores, No.			
Sí	10	25	0.34
No	3	16	
Uso de otras nefrotoxinas, No.			
Sí	11	22	0.057
No	2	19	
Puntaje inicial del score de comorbilidad de Charlson, No.			
≥4	4	5	0.19
<4	9	36	
Puntaje inicial del score APACHE II, No.			
≥20	8	17	0.33
<20	5	24	
Hipoalbuminemia severa, No.			
Sí	6	19	1.00
No	7	21	

No = número de pacientes; %= porcentaje; MRSA=Staphylo-coccus aureus resistente a meticilina; APACHE II= Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

tadística significativa en relación a la nefrotoxicidad por vancomicina (P=0,003). Una revisión sistemática realizada por Van Hal et al. [4] en 2012 mostró que niveles plasmáticos de vancomicina por encima de 15 mg/L aumenta la posibilidad de nefrotoxicidad (OR 2.67; 95% CI 1.95-3.65) en relación con niveles menores a 15 mg/L.

El análisis de regresión logística multivariante mostró que los niveles valle >15 mg/L tienen una asociación estadísticamente significativa con nefrotoxicidad (OR, 15.20

Tabla 4. Análisis de regresión logística multivariante

Variables		Modelo Crudo			Modelo Ajustado		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Nivel valle de vancomicina	>15 mg/L	10.60	(2.06-54.63)	0.005	15.20	(1.48-156.11)	0.022
	≤15 mg/L						
Confirmación de MRSA	Sí	7.27	(0.60-87.85)	0.119	37.85	(1.02-1397.27)	0.048
	No						
Uso de nefrotoxinas	Sí	4.75	(0.93-24.17)	0.06	6.89	(0.53-89.60)	0.140
	No						
Edad	34-55 años	0.70	(0.13-3.70)	0.67	0.62	(0.07-5.32)	0.66
	≥56 años	1.75	(0.40-7.70)	0.46	1.29	(0.13-13.14)	0.831
Sexo	Masculino	3.52	(0.69-18.00)	0.131	3.07	(0.31-30.34)	0.34

OR=odds ratio; IC=Intervalo de confianza.

[95% IC, 1.48-156.11]; P=0.022), la cual es independiente de los otros confusores evaluados. Cabe destacar que el análisis de regresión logística también mostró asociación estadística con la confirmación de MRSA en los cultivos (OR, 37.85 [95% IC, 1.02-1397.27]; P=0.048).

Los amplios intervalos de confianza obligan a realizar estudios con mayor muestra para aumentar el poder estadístico y tener mayor certeza en las conclusiones. En relación con estos hallazgos, un estudio realizado por Cano et al. [11] utilizando la base de datos IMPACT-HAP, mostró mayor incidencia de nefrotoxicidad con el aumento de los niveles valle de vancomicina, con 7% en niveles menores a 10 mg/L hasta 34 % de incidencia en pacientes con niveles mayores de 20 mg/L.

En el análisis multivariante del estudio de Cano et al. [10], los niveles de vancomicina ≥15 mg/L (OR, 5.2 [95% IC, 1.9-13.9]; P=0.001), el uso concomitante de aminoglucósidos (OR, 2.67 [95% IC, 1.09-6.54]; P=0.03), y la duración del tratamiento (OR por cada día adicional de tratamiento, 1.12 [95% CI, 1.02-1.23]; P=0.02) fueron asociado de forma independiente a nefrotoxicidad.

La indicación inicial empírica (62,96%) de vancomicina predominó en los pacientes evaluados. El uso de cobertura antibiótica inicial de amplio espectro se observa con mayor frecuencia en pacientes críticamente enfermos [12]. El inicio de la monitorización se dio con mayor frecuencia después de la cuarta dosis (77.78%), lo cual no está en concordancia con la recomendación de la Guía de consenso del 2009, que apunta a iniciar entre la tercera y cuarta dosis [2].

Se realizó cultivos microbiológicos a todos los pacientes incluidos en el estudio; sin embargo, solo en un 5.56% de los pacientes se detectó crecimiento de MRSA. La prueba de Kappa fue aplicada para establecer concordancia entre la indicación inicial del antibiótico y la posterior confirmación de MRSA, con un resultado de -0.11, lo que nos indica baja concordancia. Se requieren estudios adicionales que determinen si la indicación de la vancomicina es sustentada en el crecimiento de otros microorganismos

sensibles a este fármaco o como parte de cobertura antibiótica empírica. Solo 23 pacientes (42.59%) tenían registros de niveles de vancomicina en las primeras 72 horas, de los cuales 13.04% lograron niveles terapéuticos.

El consenso del 2009 puntualiza que la medición de los niveles valle de vancomicina es el método más preciso para monitorizar eficacia de la dosis calculada (nivel de evidencia IIB) [2]. La mediana de nivel valle en los primeros siete días de tratamiento fue 13,07 (IQR, 8.19-19.59). Un estudio prospectivo en UCI realizado por Obara et al. [13] mostró que más de 40 % de los pacientes evaluados no alcanzaron los niveles de vancomicina iniciales en rango terapéutico, y que los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda tenían niveles plasmáticos de vancomicina significativamente más altos que los que no la desarrollaron (p=0.0055). Conviene evaluar en otros estudios la dosis calculada para el inicio del tratamiento con vancomicina, lo cual podría influir en la baja consecución de niveles terapéutico en los primeros días de tratamiento de los pacientes incluidos.

Este estudio tiene algunas limitaciones: no se consignaron datos sobre cálculo de dosis de vancomicina y detección de otros microorganismos distintos a MRSA, que podrían influir en la evaluación de uso adecuado. Pocos pacientes incluidos en el análisis tenían medición de niveles de vancomicina en los primeros tres días. Además, al ser un estudio retrospectivo no se contó con un registro exacto de hora de toma de la muestra para los niveles plasmáticos y se tomó como hora de referencia para considerar los niveles valle de vancomicina aquella que estaba anotada en la entrada al sistema de laboratorio clínico.

CONCLUSIONES

Los niveles valle de vancomicina >15 mg/L se asociaron de forma independiente a nefrotoxicidad por vancomicina; sin embargo, no se puede establecer una relación causal definitiva debido a las limitaciones estadísticas del estudio y su diseño observacional. Predominó la indica-

ción empírica de la vancomicina. El inicio de la monitorización de niveles plasmáticos fue tardío en la mayor parte de los pacientes, a pesar de las recomendaciones de guías clínicas.

Existió baja concordancia entre la indicación inicial del antibiótico y el crecimiento de MRSA en cultivos. En los pacientes evaluados un bajo porcentaje logró niveles valle terapéutico de forma temprana en el tratamiento. Se deben realizar estudios prospectivos para definir la asociación de niveles valle de vancomicina con el desarrollo de nefrotoxicidad.

REFERENCIAS

- [1] Selby AR, Hall RG. Utilizing the Patient Care Process to Minimize the Risk of Vancomycin-Associated Nephrotoxicity. *J Clin Med.* 2019 Jun; 8(6): 781.
- [2] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, Moellering Jr. R, Craig W, Billeter 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; 66:82-98.
- [3] Hirai T, Hanada K, Kanno A, Akashi M, Itoh T. Risk Factors for vancomycin nephrotoxicity and time course of renal function during vancomycin treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Jun;75(6):859-866.
- [4] Van Hal SJ; Paterson DL; Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Feb; 57(2): 734–744.
- [5] Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgess DS. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin-tazobactam: A retrospective cohort analysis. *J Hosp Med.* 2017 Feb;12(2):77-82
- [6] Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: Grave concern or death by character assassination?. *Am J Med.* 2010 Feb; 123(2): 182.e1.
- [7] Davies SW, Guidry CA, Petroze RT, Hranjec T, Sawyer RG. Vancomycin and nephrotoxicity; just another myth? *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Nov; 75(5):830-5.
- [8] Kovacevic T, Miljkovic B, Mikov M, Stojisavljevic S, Satare S, Dragic S, Momcicevic D, Kovacevic P. The effect of Hypoalbuminemia on the Therapeutic Concentration and dosage of Vancomycin in Critically Ill Septic Patients in Low-Resource Countries. *Dose Response.* 2019 May 20; 17(2).
- [9] Mañes Sevilla M, Labrador Andújar N, Arias Moya MA, Prats Oliván P, Guitérrez Ortega C, Montenegro Álvarez de Tejera P. Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes monitorizados en tratamiento con vancomicina. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;4:209-215.
- [10] Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, Mauldin PD. Relationship between Vancomycin Trough Concentrations and Nephrotoxicity: a Prospective Multicenter Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Dec; 55(12):5475-9.
- [11] Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, Ford KD, Zervos MJ, Ramírez JA, Kett DH. Incidence of Nephrotoxicity and Association With Vancomycin Use in Intensive Care Unit Patients With Pneumonia: Retrospective Analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 1, 2012; 34(1), 149–157.*
- [12] Da Fonseca Pestana Ribeiro JM, Park M. Less empiric broad-spectrum antibiotics is more in the ICU. *Intensive Care Medicine* volume 46, pages783–786(2020).
- [13] Obara VY, Petrus Zacas C, Dantas de Maio Carriho CM, Alvares Delfino VD. Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016 Oct-Dec; 28(4): 380–386.