FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIBIOTICS USED IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Rubén A. Hernández M.

Químico Farmacéutico

CR Pediatría Hospital Clínico San Borja Arriarán

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIBIOTICS USED IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Pulmonary exacerbations are one of the major complications in patients with cystic fibrosis. These are associated with a progressive increase in morbidity and mortality. The treatment is selected depending on the isolated microorganism. Antibiotics such as β -lactam, amikacin and vancomycin are usually prescribed. These antimicrobial agents present a series of pharmacokinetic changes in these patients by determining the need to adopt strategies such as pharmacokinetic / pharmacodynamic models including the use of prolonged infusions and monitoring with plasma levels, to increase their efficiency and reduce their adverse effects.

Keywords: cystic fibrosis, antimicrobial agents, disease exacerbation, pharmacokinetics, pharmacodynamics

RESUMEN

Las exacerbaciones pulmonares son una de las mayores complicaciones en los pacientes con fibrosis quística. Estas se asocian con un progresivo aumento en la morbilidad y mortalidad. El tratamiento se realiza dependiendo del microorganismo aislado pero, generalmente se usan antibióticos β -lactámicos, amikacina y vancomicina. Estos antimicrobianos presentan una serie de cambios farmacocinéticos en estos pacientes determinando la necesidad de ocupar estrategias como los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos que incluyen la utilización de infusiones prolongadas y monitorización con niveles plasmáticos, para aumentar su eficacia y reducir sus efectos adversos.

Palabras clave: fibrosis quística, exacerbación respiratoria, farmacocinética, farmacodinámica, antimicrobianos

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria que se transmite de manera autosómica recesiva, llegando en Chile a tener una incidencia probable de 1/8000 a 1/10000 recién nacidos vivos, con aproximadamente 30 casos nuevos anuales (1). Esta enfermedad se produce por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7. Los defectos en esta proteína inducen un trastorno en el transporte de cloro y sodio en las células epiteliales, generándose un espesamiento de las secreciones, lo que en el largo plazo provoca daño en los epitelios secretores, siendo los principales órganos afectados el pulmón, páncreas e hígado (2).

El espesamiento de las secreciones a nivel pulmonar favorece la colonización con bacterias, entre las que destacan el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa*, las cuales generan exacerbaciones pulmonares impactando de forma negativa en la morbi-mortalidad de los pacientes con FQ (3). El principal tratamiento de las exacerbaciones pulmonares consiste en la administración de antibióticos ya sea por vía endovenosa, oral

y/o inhalatoria. El uso prolongado de antimicrobianos genera como efecto deletéreo un aumento en la resistencia de las bacterias, situación que se ve favorecida por la escasa penetración de la mayoría de los antibióticos en el tejido pulmonar. En el último tiempo se han creado modelos denominados farmacocinéticos/farmacodinámicos, los que pretenden optimizar la terapia antibiótica, con el fin de aumentar la eficacia clínica, disminuir los efectos adversos y reducir la resistencia a los antimicrobianos.

MODELOS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS

La farmacocinética es una herramienta empleada para describir y predecir las concentraciones de un medicamento en los diferentes fluidos biológicos, principalmente en el plasma, que combinada con la información farmacodinámica representada por la sensibilidad de los microorganismos a un grupo de antibióticos (representada a través de la concentración inhibitoria mínima (CIM), contribuyen al desarrollo de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos que tienen como objetivo promover el uso racional de los antimicrobianos (4,5).

Con estos modelos se intenta predecir y comprender la evolución de las concentraciones plasmáticas del antimicrobiano durante el tiempo y relacionarlas con el efecto clínico deseado. En resumen, los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos integran una serie de variables clínicas con el fin de individualizar y maximizar la eficacia de los regímenes terapéuticos.

Correspondencia:

Rubén Hernández Mazurek

Hospital Clínico San Borja Arriarán

Santa Rosa 1234 - Santiago

E-mail: rthernan@uc.cl

CLASIFICACIÓN FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA DE LOS ANTIMICROBIANOS

Los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos clasifican a los antimicrobianos en tres tipos (Figura 1):

- **Concentración dependiente (C_{max}/CIM)**
Para estos antibióticos su eficacia clínica se maximiza entre mayores sean las concentraciones plasmáticas en relación a la CIM del patógeno causante de la infección. A este grupo pertenecen los aminoglucósidos (6).
- **Tiempo dependiente ($T > CIM$)**
El efecto del antibiótico aumenta cuando es mayor el tiempo en que la concentración del antimicrobiano supera al menos 4 veces el valor de la CIM dentro del intervalo de dosificación. Los β -lactámicos siguen este modelo de optimización (6).
- **Concentración dependiente según el tiempo (ABC/CIM)**
En estos casos el efecto clínico del antimicrobiano depende de las concentraciones plasmáticas y del tiempo que se supere la CIM de la bacteria. A esta clasificación corresponden la vancomicina, las fluoroquinolonas y el trimetopim/sulfametoxazol (6).

Figura 1. Modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos de antibióticos

C_{max} : Concentración máxima, T: Tiempo, CIM: Concentración inhibitoria mínima, AUC: Área bajo la curva. Copia y adaptación autorizadas por Escobar L. Pharmacokinetic considerations in critically ill patients. Rev Med Chile 2012; 140: 780-788.

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

En los pacientes pediátricos ocurren una serie de cambios farmacocinéticos, situación que genera una dificultad a la hora de dosificar los medicamentos en especial los antimicrobianos, en los cuales la obtención de concentraciones subterapéuticas favorece la aparición de cepas bacterianas multiresistentes (7,8). Dentro de los cambios farmacocinéticos en pacientes pediátricos destacan:

• Distribución

La distribución del fármaco en el organismo viene determinada por las propiedades físico-químicas de éste y por los factores fisiológicos específicos del paciente. Durante los 2 primeros años de vida y desde el inicio del desarrollo fetal, el porcentaje relativo de agua corporal va declinando, esto implica que el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, como los antimicrobianos betalactámicos, amikacina y vancomicina, será más elevado en los neonatos y lactantes que en los niños pequeños y adultos. La traducción de estos conceptos a la práctica clínica implica la administración de dosis más elevadas de antimicrobianos, para obtener concentraciones plasmáticas bactericidas (9).

• Metabolismo

El metabolismo de los medicamentos puede variar en cuanto a velocidad y vía metabólica empleada, en función de la edad gestacional, postnatal y por algunas patologías. El aclaramiento plasmático de aquellos medicamentos que poseen un amplio metabolismo hepático, por ejemplo amoxicilina con ácido clavulánico, estará disminuido en los neonatos e irá incrementando progresivamente con la edad, es por ello, que en esta población es necesario ajustar la dosis de los antimicrobianos que sufran un extenso metabolismo hepático (10).

• Excreción

El riñón además de sus funciones fisiológicas es el órgano encargado de eliminar los medicamentos ya sea en forma inalterada, como metabolitos activos o inactivos. Los fármacos se excretan por filtración glomerular y por secreción tubular activa, siguiendo los mismos pasos y mecanismos de los productos del metabolismo (7,11). El filtrado glomerular de un medicamento depende de la unión a proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo renal y de la superficie de filtración. Por todas las variables mencionadas anteriormente recién entre los 8 y 12 meses la velocidad de filtración glomerular alcanza los valores del adulto; aunque por sobre el año de vida los valores de filtración glomerular en niños superan los valores de la adultez (8,12). El cambio permanente de la función renal durante la etapa pediátrica genera una alta variabilidad en las concentraciones plasmáticas de los antibióticos dado que un gran porcentaje de éstos se eliminan por vía renal.

En lo que respecta a los pacientes FQ, todos los cambios farmacocinéticos planteados anteriormente son más notorios. Por ejemplo, la ceftazidima tiene un aclaramiento renal en promedio de 125 ml/minutos en pacientes FQ versus los 100 ml/minutos en pacientes sanos (13,14). Otro ejemplo es la vida media de amikacina, en pacientes con fibrosis quística tiene un valor promedio de 55 minutos, valor menor a los 100 minutos de promedio en pacientes sanos (15). Además, en la fibrosis quística existe alteración de la distribución por la hipoalbuminemia e hipogamaglobulinemia existente, ya que la disfunción hepática reduce la producción de proteínas. El aclaramiento hepático de muchos fármacos está alterado por el incremento del flujo circulatorio hepático y por el incremento de la actividad de algunas enzimas hepáticas.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LA FARMACOCINÉTICA/FARMACODINAMIA DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Para poder aplicar de manera óptima los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos se debe conocer la CIM de la bacteria y los puntos de corte para la sensibilidad de los antimicrobianos más utilizados en pacientes con fibrosis quística. Por ejemplo, el punto de corte de sensibilidad de una *Pseudomona aeruginosa* para ceftazidima es 8 µg/ml, por lo cual, no es lo mismo tener en nuestro antibiograma una CIM para ceftazidima de 2 µg/ml u de 8 µg/ml; en ambos casos aparecerá la ceftazidima sensible pero en el segundo caso debemos usar dosis mayores para alcanzar éxito terapéutico, ya que la CIM está justo en el punto de corte de sensibilidad (16).

A continuación, se detallaran las aplicaciones clínicas de los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos:

• β-lactámicos

Como se vió anteriormente este grupo de antimicrobianos son tiempo dependientes. Se plantea como óptimo una concentración 4-5 veces el valor de la CIM y que éstas permanezcan además un 70% del intervalo de dosificación sobre la CIM para el caso de las cefalosporinas, un 50% para las penicilinas y un 40% para los carbapenémicos (17).

Sin tener disponible en Chile la medición de niveles séricos de β-lactámicos, la forma de optimizar estos antimicrobianos consiste en utilizar infusiones prolongadas, herramienta terapéutica que tiene un mayor número de estudios clínicos para aquellos β-lactámicos con actividad contra *Pseudomona aeruginosa*. Una situación a tener en cuenta al momento de implementar las infusiones prolongadas es la estabilidad de estos antimicrobianos en los distintos sueros que son diluidos antes de su administración al paciente, se debe mencionar que la estabilidad del antimicrobiano está relacionada

también con la marca y excipientes del producto (13,17).

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones respecto a la dosis, la posología y el tiempo de infusión de los β-lactámicos antipseudomónicos más utilizados en la práctica clínica. Además, se agrega a la tabla la estabilidad de estos antibióticos a temperatura ambiente. Con respecto a esto se debe mencionar que tanto imipenem como meropenem son inestables en solución glucosada al 5%, por lo tanto, su administración por infusión prolongada no es compatible con este tipo de suero.

Aminoglucósidos

Son uno de los grupos terapéuticos de elección en pacientes con fibrosis quística que sufren de exacerbaciones pulmonares, debido a su excelente acción sobre *Pseudomona aeruginosa* (18).

Para el caso de amikacina y del resto de aminoglucósidos existe la posibilidad de monitorizar niveles *peak*, lo cual corresponde a la concentración lograda 30 minutos después de finalizada la infusión y valle que son aquellos obtenidos antes de una nueva dosis de antimicrobiano. Los niveles *peak* se asocian con la eficacia clínica del antimicrobiano y se ha establecido como óptimo cuando la concentración plasmática es 10 veces el valor de la CIM. Por ejemplo, si la CIM de la *Pseudomona aeruginosa* es 4 µg/ml el valor del nivel *peak* debe ser mayor a 40 µg/ml. A la hora de analizar la relación entre la concentración *peak* y la CIM se debe tener en cuenta que solo cerca de un 40% de la concentración en sangre del aminoglucósido llega al pulmón (19,20).

En relación a los niveles valle, estos se correlacionan con la seguridad de amikacina, en especial la aparición de daño renal. Se ha establecido como óptimas concentraciones valle menores a 1 µg/ml (21).

Un estudio en pacientes con FQ seguidos durante 10 años reveló que los aminoglucósidos son el grupo terapéutico al cual primero adquiriría resistencia la *Pseudomona aeruginosa*. Por esta razón, la monitorización mediante niveles plasmáticos

Tabla 1. Recomendaciones para el uso de β-lactámicos en infusión prolongadas en pacientes con fibrosis quística.

Antimicrobianos β-Lactámicos	Antimicrobianos β-Lactámicos	Antimicrobianos β-Lactámicos	Antimicrobianos β-Lactámicos	Antimicrobianos β-Lactámicos	Antimicrobianos β-Lactámicos
Piperacilina/Tazobactam	300-400* mg/kg/día	4 dosis	16 gramos Penicilina	3-4 horas	24 horas En SG 5%* o SF 0.9%#
Cefepime	150-200 mg/kg/día	3 dosis	6 gramos	3-4 horas	24 horas En SG 5%* o SF 0.9%
Ceftazidima	150-200 mg/kg/día	3 dosis	6 gramos	3-4 horas	24 horas En SG 5%* o SF 0.9%
Meropenem	120 mg/kg/día	3 dosis	6 gramos	3 horas	6 horas En SF 0.9%
Imipenem	100 mg/kg/día	4 dosis	2 gramos	3 horas	4 horas En SF 0.9%

* En base a Piperacilina

* SG5%: Suero glucosado al 5%, #SF: Suero fisiológico al 0,9%

es relevante para evaluar si se están cumpliendo los parámetros planteados anteriormente, y así evitar la selección de cepas resistentes. Las concentraciones *peak* y valle de amikacina pueden ser tomadas después del segundo día de tratamiento (22). Para finalizar con los aminoglicósidos, en nuestro centro se está llevando a cabo una investigación para evaluar las concentraciones *peak* y valle obtenidos con dosis de 30 mg/kg/día de amikacina en niños con fibrosis quística. Hasta la fecha se han obtenido como promedio concentraciones *peak* de 55,1 µg/ml y todos los niveles valle han sido menor a 1 µg/ml. El ocupar dosis más altas nos permite alcanzar mejores concentraciones a nivel pulmonar favoreciendo la posibilidad de tener éxito en la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*.

Vancomicina

Es un antimicrobiano bactericida usado como tratamiento de primera línea en exacerbaciones pulmonares por *Staphylococcus aureus* metilcilino resistente (SAMR). A pesar de su excelente actividad como antimicrobiano posee un estrecho margen terapéutico, además de reacciones adversas como el síndrome de cuello rojo y la nefrotoxicidad. Por estas razones se recomienda la monitorización con niveles séricos para optimizar la terapia con vancomicina (23,24).

La vancomicina es un fármaco concentración dependiente según el tiempo o área bajo la curva dependiente (ABC/CIM). Investigaciones han establecido que una relación ABC/CIM mayor a 400 se asocia con un mayor éxito terapéutico en infecciones generadas por SAMR. En la práctica clínica la medición del área bajo la curva es muy compleja debido a que se necesitan una serie de concentraciones plasmáticas, por esta razón, se utiliza la medición de niveles valle de vancomicina que se correlacionan con el ABC (24,25). En el caso de pacientes pediátricos se ha establecido como rango terapéutico niveles valle entre 10-20 µg/ml, ya que con estas concentraciones valle se cumple un ABC/CIM mayor a 400 siempre que la CIM del SAMR sea menor o igual a 1 µg/ml. Para el caso de las CIM comprendidas entre 1-2 µg/ml (punto de corte para la sensibilidad de vancomicina) se recomienda obtener niveles valle entre 15-20 µg/ml (24,26). Es importante tener en cuenta que concentraciones valle sobre 20 µg/ml aumentan el riesgo de nefrotoxicidad por vancomicina (24).

Actualmente no existe un consenso con respecto a la dosificación correcta de vancomicina en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Esta situación se ve reflejada en un artículo publicado por Zobel et al, en el cual se realizó una encuesta sobre la dosis utilizada de vancomicina en centros que atendían pacientes con fibrosis quística. En promedio la dosis ocupada fluctuó entre 20-200 mg/kg/día. Se recomienda utilizar en un inicio dosis de 60 mg/kg/día (fraccionado en 4 dosis) y monitorizar con niveles valle tras dos días de terapia (23,27).

Ciprofloxacino

Antimicrobiano perteneciente a la familia de las quinolonas, que dentro de su espectro de acción destaca su actividad contra *Staphylococcus aureus* metilcilino sensible y *Pseudomonas aeruginosa*.

Al igual que a vancomicina es un fármaco concentración dependiente según el tiempo o área bajo la curva dependiente

(ABC/CIM). Investigaciones han establecido que una relación ABC/CIM mayor a 125 se asocia con una mayor tasa de eficacia clínica. El problema radica en que actualmente en nuestro país no se cuentan con niveles plasmáticos de ciprofloxacino, situación que dificulta la optimización de este antimicrobiano (6).

Un estudio evaluó la probabilidad de alcanzar un ABC/CIM mayor a 125 con diferentes esquemas de dosificación y CIM de *Pseudomonas aeruginosa*. Se concluyó que para CIM iguales o menores a 0,125 µg/ml un esquema posológico de 30 mg/kg/día fraccionado en tres dosis vía endovenosa cumplía el objetivo propuesto; para el caso de las CIM con valor de 0,25 µg/ml solo con dosis mayores a 40 mg/kg/día fraccionado en tres dosis vía endovenosa se cumplía el objetivo propuesto. Además, el estudio recomienda que para las CIM de 0,5 µg/ml (punto de corte de sensibilidad para *Pseudomonas aeruginosa*) no usar ciprofloxacino ya que las dosis necesarias son poco seguras (28,30).

CONCLUSIONES

Los pacientes pediátricos con fibrosis quística poseen una serie de cambios farmacocinéticos que alteran la eficacia de los antimicrobianos, por esta razón es recomendado aplicar los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos en conjunto con la monitorización de niveles séricos con el fin de individualizar la terapia antimicrobiana para aumentar las probabilidades de éxito clínico y disminuir la resistencia bacteriana.

El autor declara no presentar conflicto de intereses

AGRADECIMIENTOS

Dra. Lina Boza y Dra. Hortensia Barrientos, por la invitación a publicar en esta revista y por el apoyo en la aplicación de lo discutido en este artículo a nuestros pacientes con fibrosis quística.

Dr. Luis Delpiano, Dra. Carmen Luz Avilés y Dra. Eloísa Vizueta, por el apoyo a la labor del Farmacéutico Clínico desde su llegada al servicio.

QF. Jorge Amador y QF. Juan Pablo Carrasco, por su recepción y posterior formación del equipo de Farmacia Clínica del Hospital San Borja Arriarán.

REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Fibrosis Quística Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento MINSAL 2012
2. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. J Cyst Fibros 2015; [Epub ahead of print]
3. Olivera A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Microbiological diagnosis of bronchopulmonary colonization-infection in cystic fibrosis. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27: 89-104

4. Khan DD, Lagerbäck P, Cao S, Lustig U, Nielsen EI, Cars O et al. A mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model allows prediction of antibiotic killing from MIC values for WT and mutants. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3051-3060
5. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:886-893
6. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2015; 21:319-329
7. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349:1157-1167
8. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Pediatric drugs pharmacokinetics. *Rev Chil Pediatr* 2008;79: 249-258
9. Kearns GL. Pharmacokinetics in infants and children. *Inflamm Bowel Dis*. 1998; 4:104-5
10. Johnson TN, Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 3-10
11. Salem F, Johnson TN, Barter ZE, Leeder JS, Rostami-Hodjegan A. Age related changes in fractional elimination pathways for drugs: assessing the impact of variable ontogeny on metabolic drug-drug interactions. *J Clin Pharmacol* 2013; 53:857-65
12. Thomson AH. Individualization of drug dosage--past, present and future. *Med Monatsschr Pharm* 2003; 26: 150-152.
13. Zobell J, Waters CD, Young DC, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin C et al. Optimization of Anti-pseudomonal Antibiotics for Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations: II. Cephalosporins and Penicillins. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:107-122
14. Kercksmar CM, Stern RC, Reed MD, Myers CM, Murdell D, Blumer JL. Ceftazidime in cystic fibrosis: pharmacokinetics and therapeutic response. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12:289-295
15. Grenier B, Autret E, Marchand S, Thompson R. Kinetic parameters of amikacin in cystic fibrosis children. *Infection* 1987; 15: 295-299
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and diameters. Version 3.1, EUCAST, (2013)
17. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:412-20
18. Langan KM, Kotsimbos T, Peleg AY. Managing *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28:547-56
19. Pajot O, Burdet C, Couffignal C, Massias L, Armand-Lefevre L, Foucrier A, Da Silva D, et al. Impact of imipenem and amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters on microbiological outcome of Gram-negative bacilli ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1487-1494
20. Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:1047-61
21. Contreras AM, Gamba G, Cortés J, Santiago Y, Nares F, Jimenez-Sanchez G, Bobadilla J, et al. Serial trough and peak amikacin levels in plasma as predictors of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33:973-976
22. Raidt L, Idelevich EA, Dübbers A, Küster P, Drevinek P, Peters G, Kahl BC. Increased Prevalence and Resistance of Important Pathogens Recovered from Respiratory Specimens of Cystic Fibrosis Patients During a Decade. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:700-5
23. Zobell JT, Epps KL, Young DC, Montague M, Olson J, Ampofo K, Chin MJ et al. Utilization of Antibiotics for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 552-559
24. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR 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* 2009; 66:82-98
25. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:925-942
26. Hoang J, Dersch-Mills D, Bresee L, Kraft T, Vanderkooi OG. Achieving therapeutic vancomycin levels in pediatric patients. *Can J Hosp Pharm* 2014;67:416-422
27. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Lubsch L, Young DC, Olson J, Noyes BE, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2013;33:1288-1296
28. Guillot E, Sermet I, Ferroni A, Chhun S, Pons G, Zahar JR, Jullien V. Suboptimal ciprofloxacin dosing as a potential cause of decreased *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2010;30:1252-1258
29. Schaefer HG, Stass H, Wedgwood J, Hampel B, Fischer C, Kuhlmann J, Schaad UB. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:29-34.
30. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Young DC, Waters CD, Spigarelli MG, Ampofo K. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. fluoroquinolones. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:211-220.