

Vancomicina en el tratamiento de las infecciones por SARM

Alex Soriano
Hospital Clínic de Barcelona

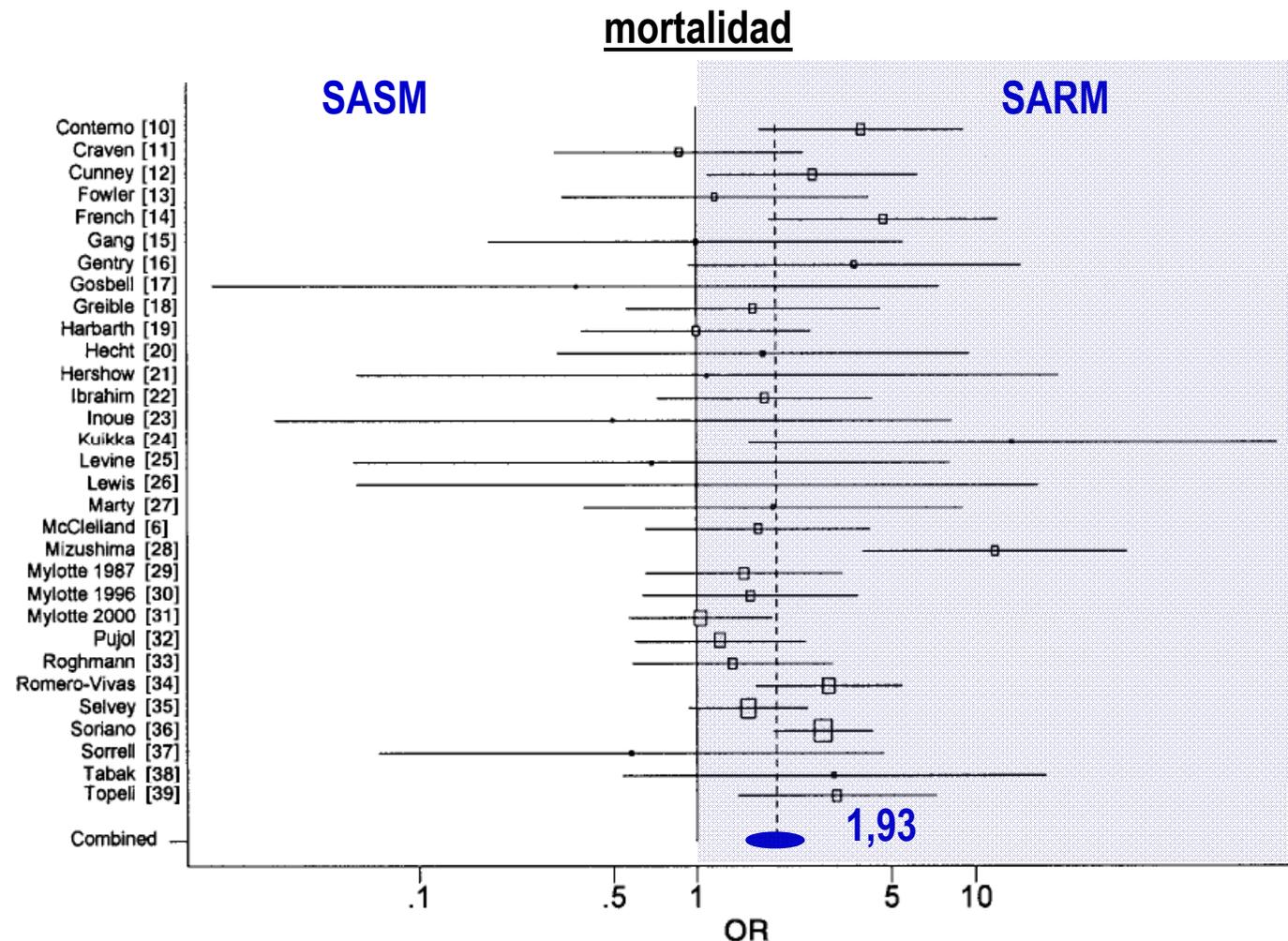
Episodios de bacteriemia, shock séptico y mortalidad. Hospital Clínico, Barcelona 1991-2008

microorganismo	nº	shock n (%)	éxitus (%)
<i>S. aureus</i> RM	534	95 (18)	128 (24)
<i>P. aeruginosa</i>	1022	199 (19)	207 (20)
<i>S. aureus</i> SM	1658	163 (10)	200 (12)
Neumococo	1041	126 (12)	95 (9)
<i>E. coli</i>	4733	634 (13)	404 (8.5)

Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis

Sara E. Cosgrove,¹ George Sakoulas,¹ Eli N. Perencevich,¹ Mitchell J. Schwaber,¹ Adolf W. Karchmer,¹

CID 2003; 36: 53-9



La mortalidad de la bacteriemia por SARM es aproximadamente el doble de la producida por SASM

Cuál de los siguientes motivos considera más probable para explicar la diferencia en mortalidad entre SASM y SARM?

- A) SARM es más virulento**
- B) el paciente con SARM está más grave o tiene mayor comorbilidad**
- C) el tratamiento apropiado se inicia más tarde en los casos con SARM**
- D) vancomicina es menos eficaz que los B-lactámicos**

Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis

Sara E. Cosgrove,¹ George Sakoulas,¹ Eli N. Perencevich,¹ Mitchell J. Schwaber,¹ Adolf W. Karchmer,¹

CID 2003; 36: 53-9

La mortalidad de la bacteriemia por SARM es aproximadamente el doble de la producida por SASM

¿ SARM es más virulento ?

¿ el paciente está más grave o tiene mayor comorbilidad ?

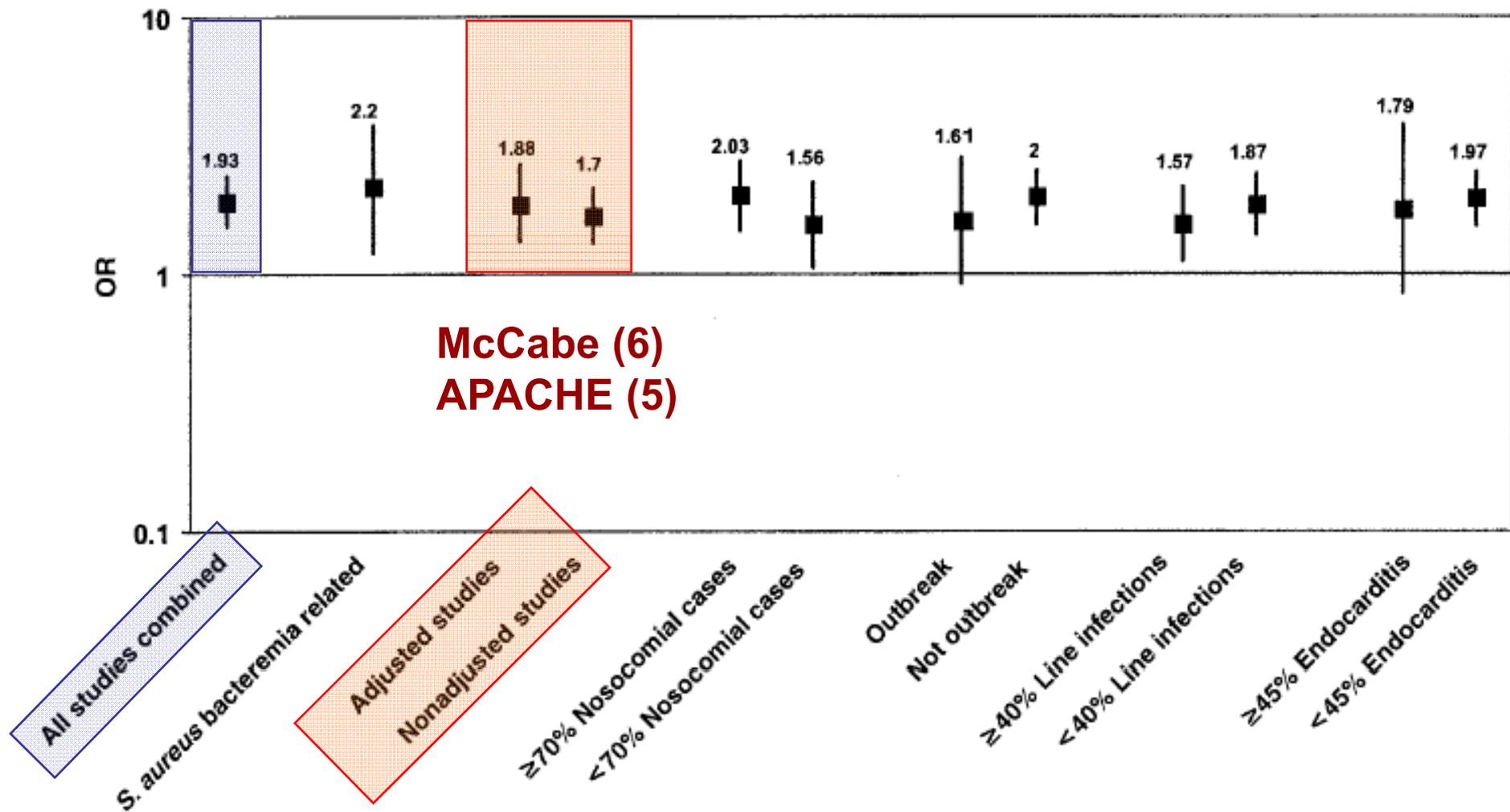
¿ el tratamiento apropiado se inicia más tarde ?

¿ vancomicina es menos eficaz que los B-lactámicos ?

Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis

Sara E. Cosgrove,¹ George Sakoulas,¹ Eli N. Perencevich,¹ Mitchell J. Schwaber,¹ Adolf W. Karchmer,¹

CID 2003; 36: 53-9



Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis

Sara E. Cosgrove,¹ George Sakoulas,¹ Eli N. Perencevich,¹ Mitchell J. Schwaber,¹ Adolf W. Karchmer,¹

CID 2003; 36: 53-9

La mortalidad de la bacteriemia por SARM es aproximadamente el doble de la producida por SASM

¿ SARM es más virulento ?

¿ el paciente está más grave o tiene mayor comorbilidad ?

¿ el tratamiento apropiado se inicia más tarde ?

¿ vancomicina es menos eficaz que los B-lactámicos ?

Soriano A, et al.

Pathogenic significance of methicillin-resistance for patients with *S. aureus* bacteremia

Clin Infect Dis 2000; 30: 368-73

Factor de alto riesgo

OR (IC 95%)

• edad	1.17 (1.05-1.31)
• pronóstico de la EB	2.02 (1.18-3,44)
• foco de la infección	9.4 (5.1-17.6)
• shock	12.6 (7.2-22.2)
• tto empírico inadecuado	2.13 (1.21-3.75)

Ibrahim EH, et al.

Inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting.

Chest 2000; 118: 146-55

Factor de alto riesgo

OR (IC 95%)

• **Trat. inicial inadecuado**

6,86 (5,09-9,24)

• **Uso de vasopresores**

2,99 (2,27-3,93)

• **Disfunción orgánica**

2,32 (2,09-2,59)

• **APACHE II**

1,04 (1,02-1,06)

• **Edad**

1,03 (1.02-1.04)

Soriano A, et al.

Pathogenic significance of methicillin-resistance for patients with *S. aureus* bacteremia

Clin Infect Dis 2000; 30: 368-73

Clinical characteristic ^a	MRSA bacteremia (n = 225)	MSSA bacteremia (n = 683)	P
Mean age (y) ± SD	62.5 ± 17	57.3 ± 21	.0007
Female	87 (39)	223 (33)	.09
HIV infection	12 (5)	67 (10)	.038
Other preexisting comorbidities	197 (88)	564 (83)	.07
Prognosis of underlying disease ^a			
Nonfatal	95 (42)	358 (52)	
Ultimately fatal	112 (50)	302 (44)	
Rapidly fatal	18 (8)	23 (3)	.0017
Septic metastases	8 (4)	57 (8)	.015
Source of bacteremia			
Low-risk	117 (52)	364 (53)	
Intermediate-risk	67 (30)	186 (27)	
High-risk	41 (18)	133 (19)	.7
Prior antibiotic therapy	138 (61)	158 (23)	<.00001
Bacteremia acquired in hospital	181 (80)	352 (52)	<.00001
Mean length of hospital stay, d	18	8	<.00001
Bacteremia acquired in ICU	59 (26)	91 (13)	<.00001
AB inapropiado	107 (48)	82 (12)	< .001
Shock	41 (18)	47 (7)	<.00001
Related mortality	49 (22)	61 (9)	<.00001

Rodriguez-Baños J, et al.

Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant *S. aureus*

J Infect 2009; 58: 131-137

Variable	Category	No. of deaths (percentage)	p value	Multivariate OR (95% CI)	p value
Charlson index >2	Yes	32 (32)	<0.001	3.4 (1.5–7.6)	0.001
	No	16 (11.1)			
ICU	Yes	14 (51.9)	<0.001	4.2 (1.4–12.4)	0.009
	No	34 (18.7)			
Onset ^a	Nosocomial	34 (23.4)	0.8	–	–
	Community	14 (21.9)			
High-risk site ^b			<0.001	2.9 (1.3–6.5)	0.007
Bacteraemia (primary)			0.5	–	–
Severe sepsis or septic shock at presentation	Yes	40 (24.2)	<0.001	7.5 (2.3–23.9)	<0.001
	No	35 (18.4)			
Empirical therapy	Inappropriate	40 (24.2)	0.3	3.0 (1.01–9.0)	0.04
	Appropriate	8 (18.2)			

**Solo 44 de los 209 (21%)
pacientes estudiados recibió
tratamiento empírico apropiado**

Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis

Sara E. Cosgrove,¹ George Sakoulas,¹ Eli N. Perencevich,¹ Mitchell J. Schwaber,¹ Adolf W. Karchmer,¹

CID 2003; 36: 53-9

La mortalidad de la bacteriemia por SARM es aproximadamente el doble de la producida por SASM

¿ SARM es más virulento ?

¿ el paciente está más grave o tiene mayor comorbilidad ?

¿ el tratamiento apropiado se inicia más tarde ?

¿ vancomicina es menos eficaz que los B-lactámicos ?

Gonzalez C. et al.

Clin Infect Dis 1999; 29: 1171-7

Chang F et al.

Medicine (Baltimore) 2003;82:333–339

Stryjewski ME et al.

Clin Infect Dis 2007; 44: 190.

Sung-Han K, et al.

Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 192-7

El tratamiento
antibiótico
empírico con
vancomicina en
bacteriemia por *S.*
aureus se asocia
a peor pronóstico
(fracaso clínico o
mortalidad)

Lodise TP et al.

Impact of Empirical-Therapy Selection on Outcomes of Intravenous Drug Users with Infective Endocarditis Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

Arch Intern Med 2006;166:2138–214

Evolución	Mortalidad (%)			p
	B-lactámico (n=44)	Vancomicina (n=28)	Van–B-lact* (n=22)	
Global	5 (11.4)	11 (39.3)	9 (40.9)	0.005
E. Izquierda	3 (27.3)	6 (66.7)		0.08
E. Derecha	2 (6.1)	5 (26.3)		0.04
E. Definitiva	5 (13.9)	11 (40.7)		0.02

* Duración media del tratamiento con vancomicina fue de 3 días

Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis

Sara E. Cosgrove,¹ George Sakoulas,¹ Eli N. Perencevich,¹ Mitchell J. Schwaber,¹ Adolf W. Karchmer,¹

CID 2003; 36: 53-9

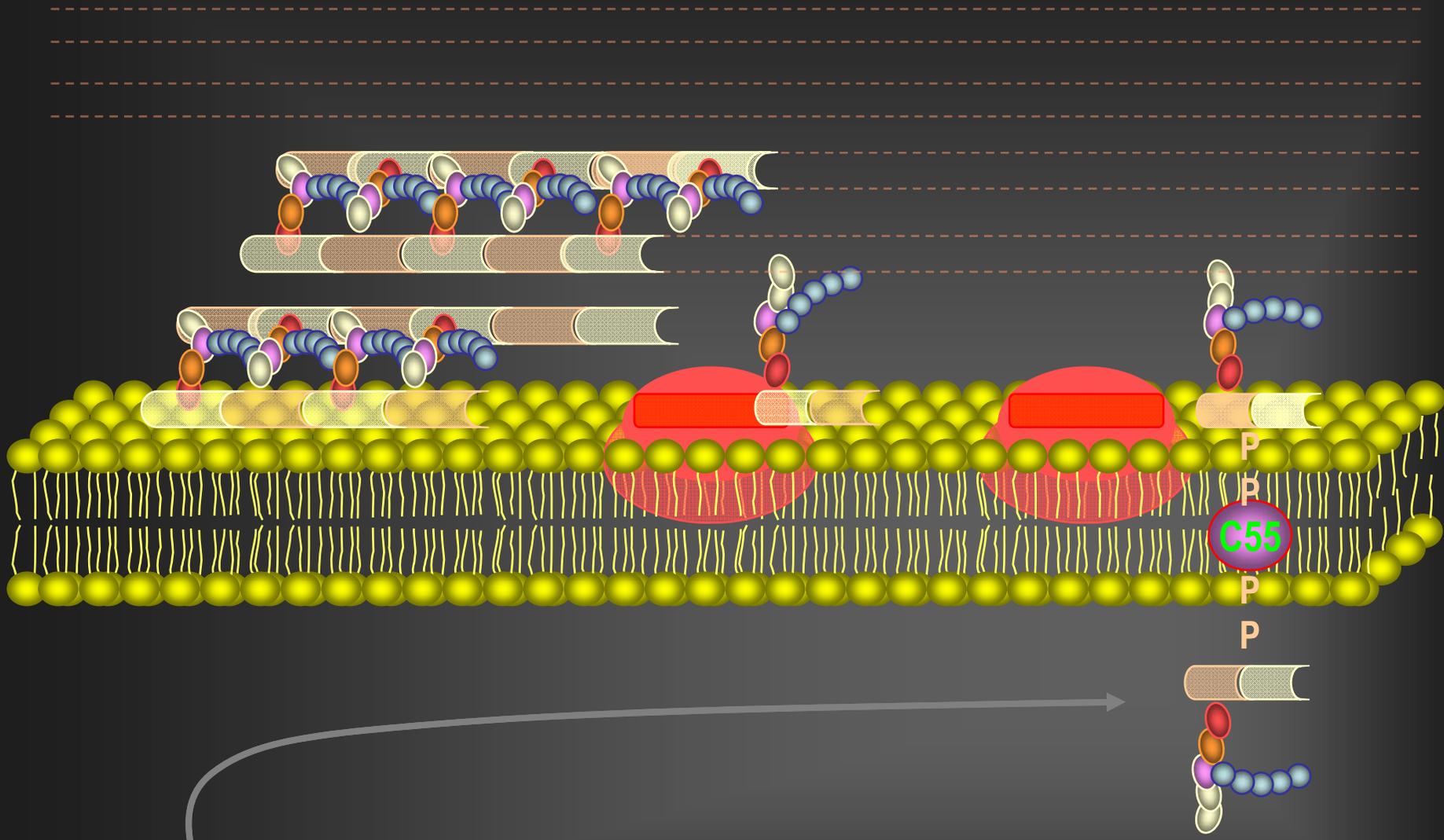
La mortalidad de la bacteriemia por SARM es aproximadamente el doble de la producida por SASM

¿ SARM es más virulento ?

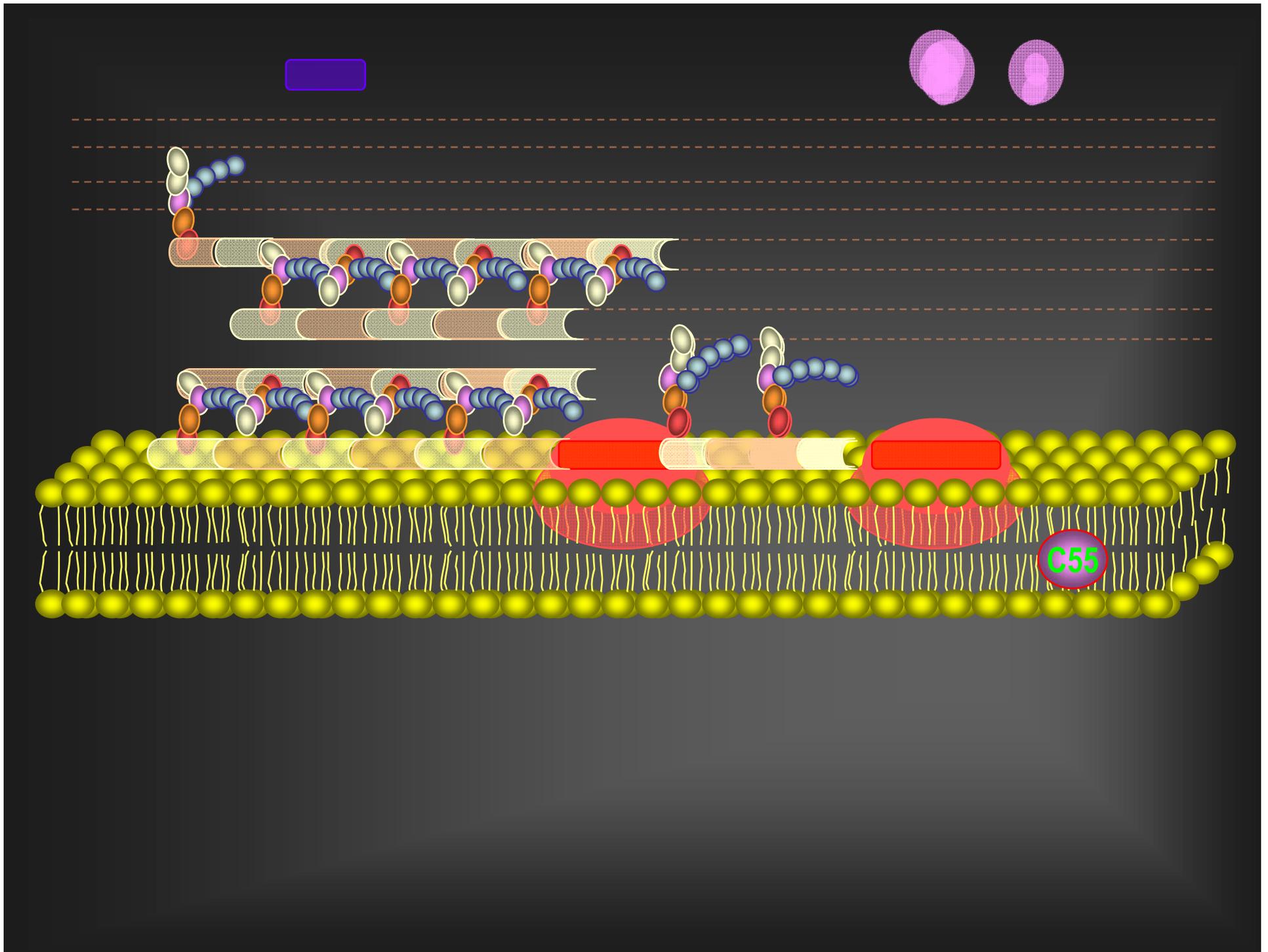
¿ el paciente está más grave o tiene mayor comorbilidad ?

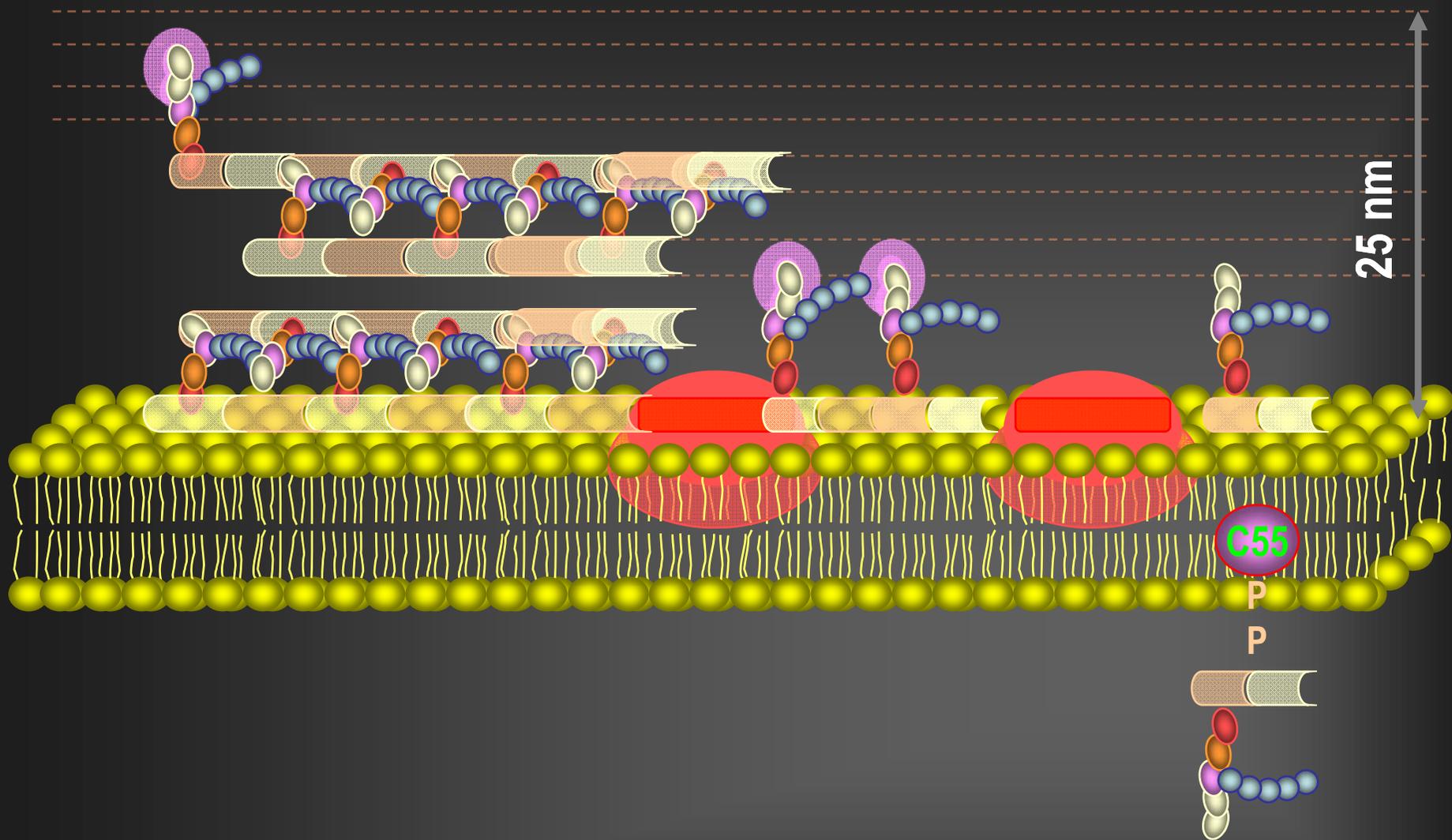
¿ el tratamiento apropiado se inicia más tarde ?

¿ vancomicina es menos eficaz que los B-lactámicos ?



Fructosa-6-p





CIM $\leq 1 \mu\text{g/mL}$

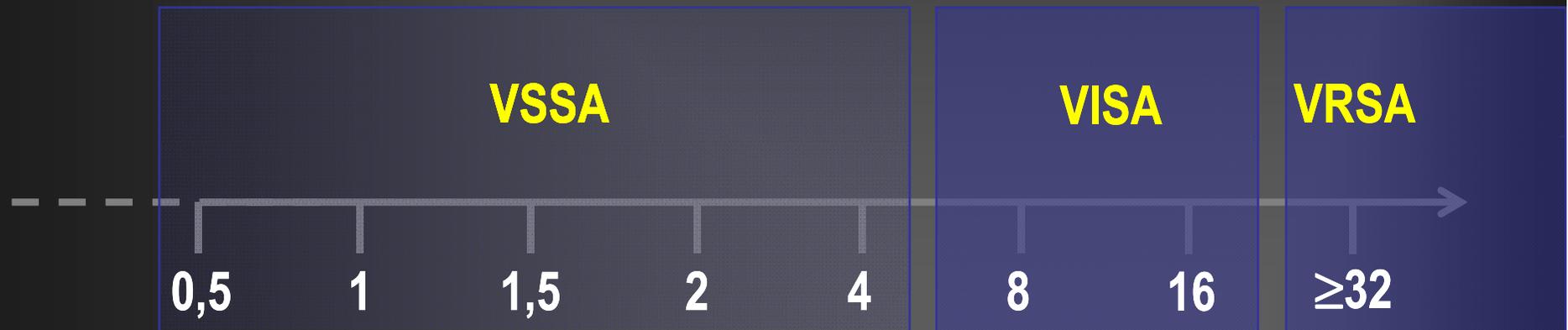
Conclusiones

- 1. El tratamiento empírico inapropiado se asocia a mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con bacteriemia estafilocócica.**
- 2. El 50% de los pacientes con bacteriemia por SARM reciben tratamiento empírico inapropiado.**
- 3. Vancomicina es significativamente menos eficaz que cloxacilina para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* sensible a cloxacilina**

NCCLSI 2000



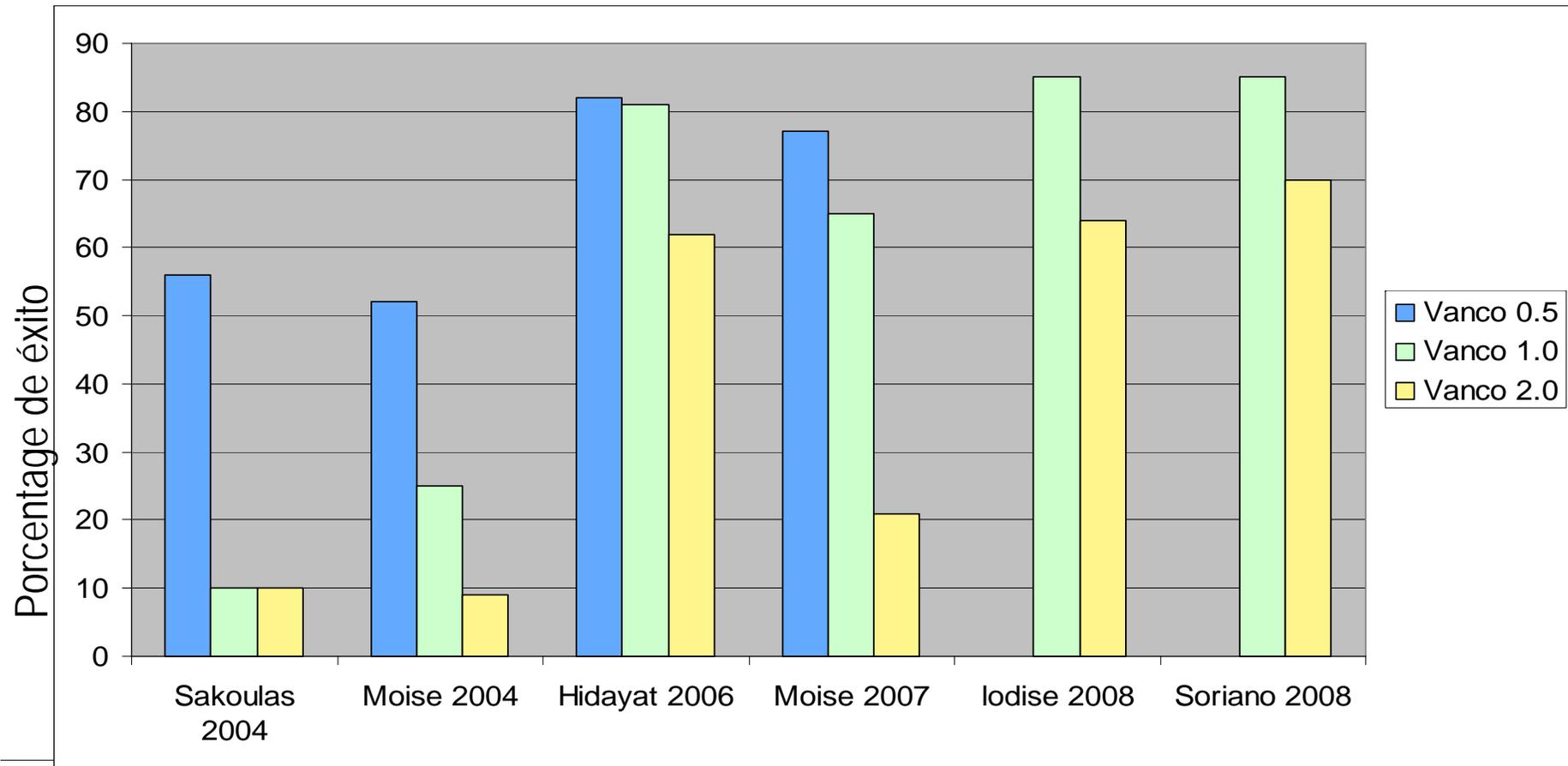
CLSI 2005



¿ hay diferencias.....?

CIM $\mu\text{g/mL}$

Sakoulas, et. al., 2004 *JCM* 42:2398 Moise-Broder et al. 2004 *CID* 38: 1700-5
Hidayat et al. 2006 *AIM* 166:2138-2144 Moise et al. 2007 *AACH* 51:2582-6
Lodise et al 2008 *AACH* 52: 3315-3320 Soriano et al 2008 *CID* 46: 193-200



Soriano A, et al.

Influence of vancomycin MIC on the treatment of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia

Clin Infect Dis 2008; 46: 193-200

Grupo de tratamiento*

Riesgo de muerte

OR (IC 95%)

Vancomicina CIM=1



1

Vancomicina CIM=1.5



2.86 (0.87, 9.35)

Vancomicina CIM=2



6.39 (1.68, 24.3)

Tto inapropiado

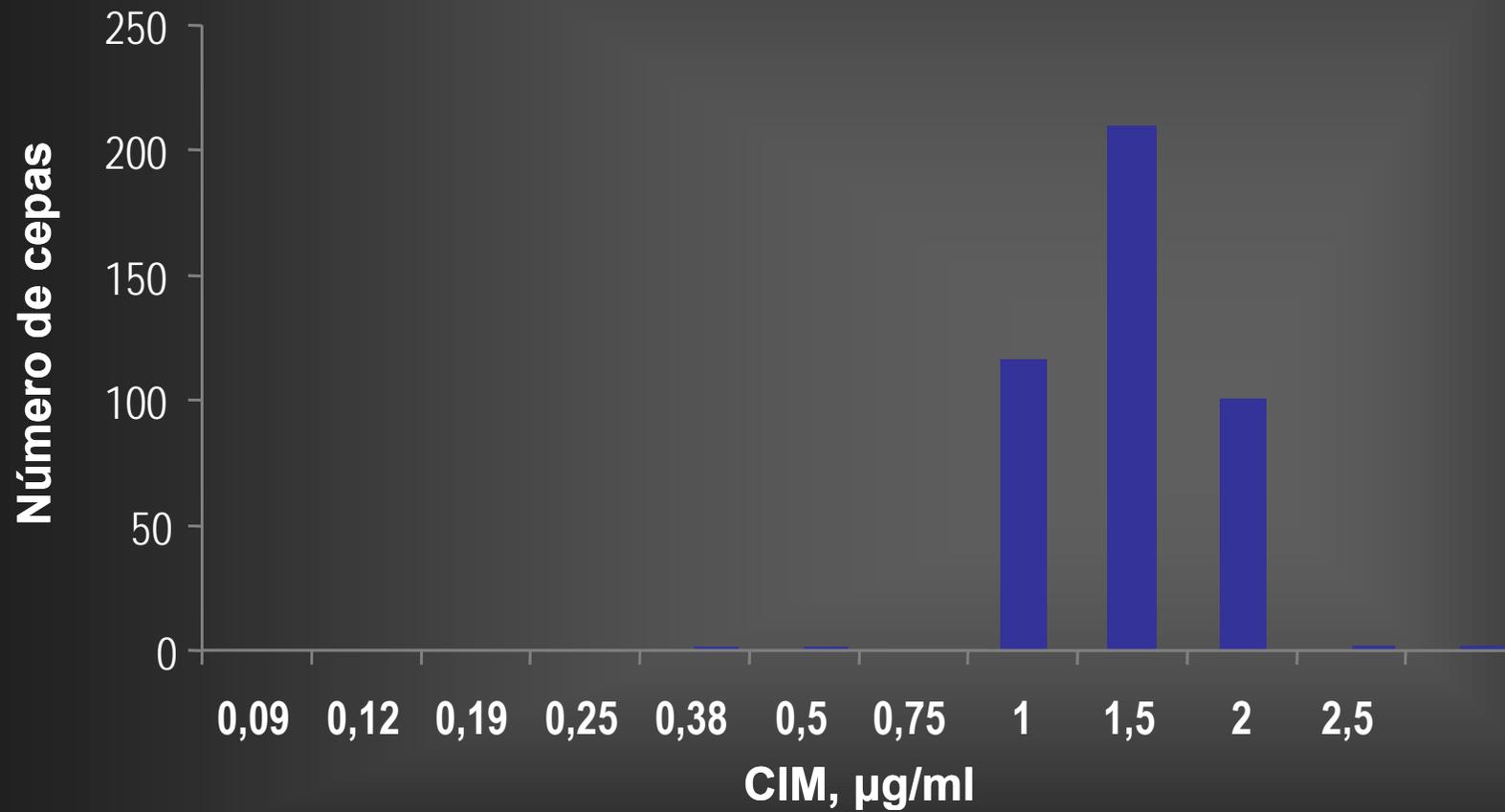


3.62 (1.20, 10.9)

0.5 1 2 5 10

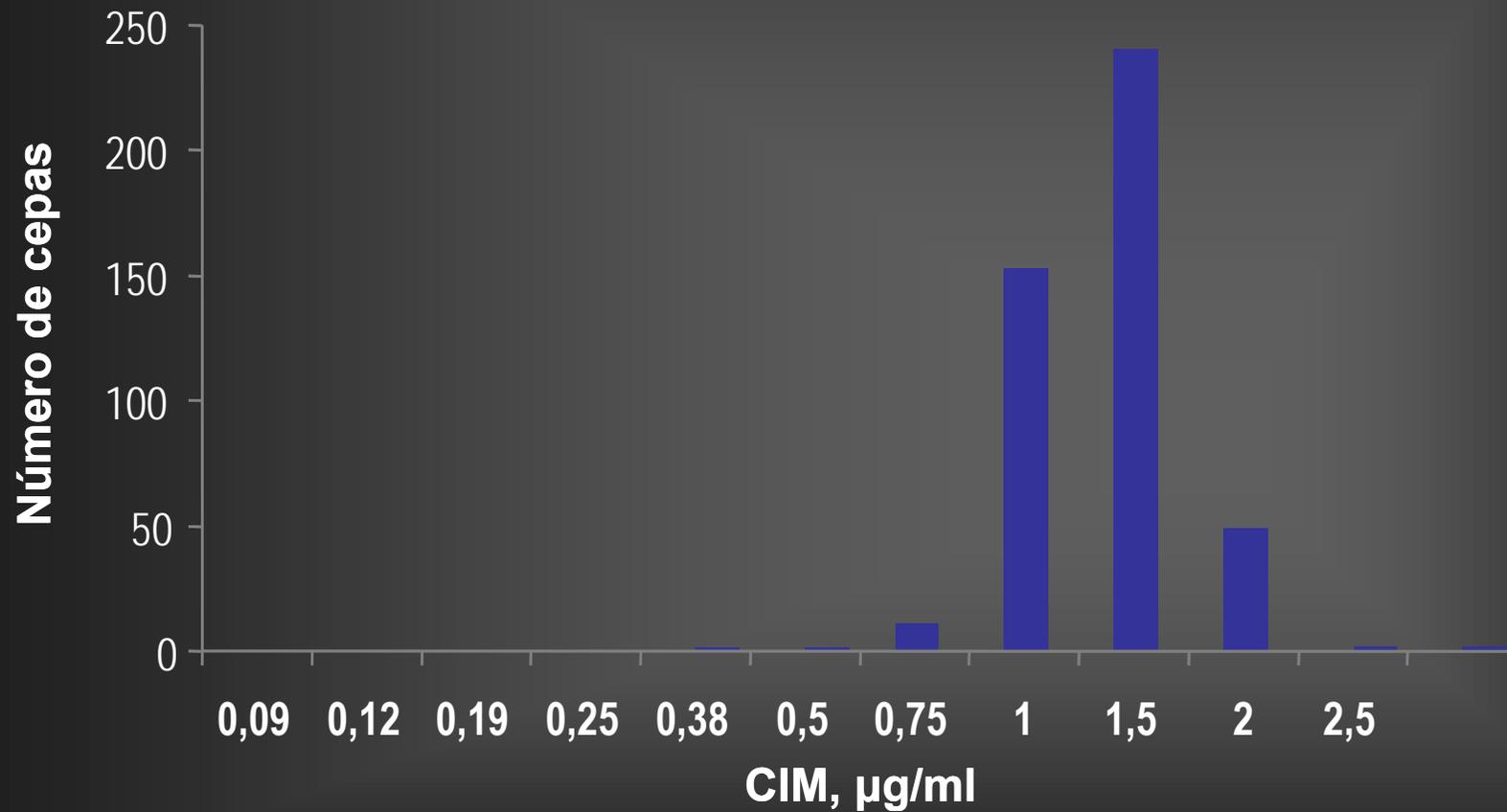
***414 episodios consecutivos de bacteriemia por SARM**

Distribución de la CIM de vancomicina en 414 cepas de SARM bacteriemicas. HCP 1991-2005



E-test

Distribución de la CIM de vancomicina en 461 cepas de SARM bacteriemicas. HGUGM 2004–2008

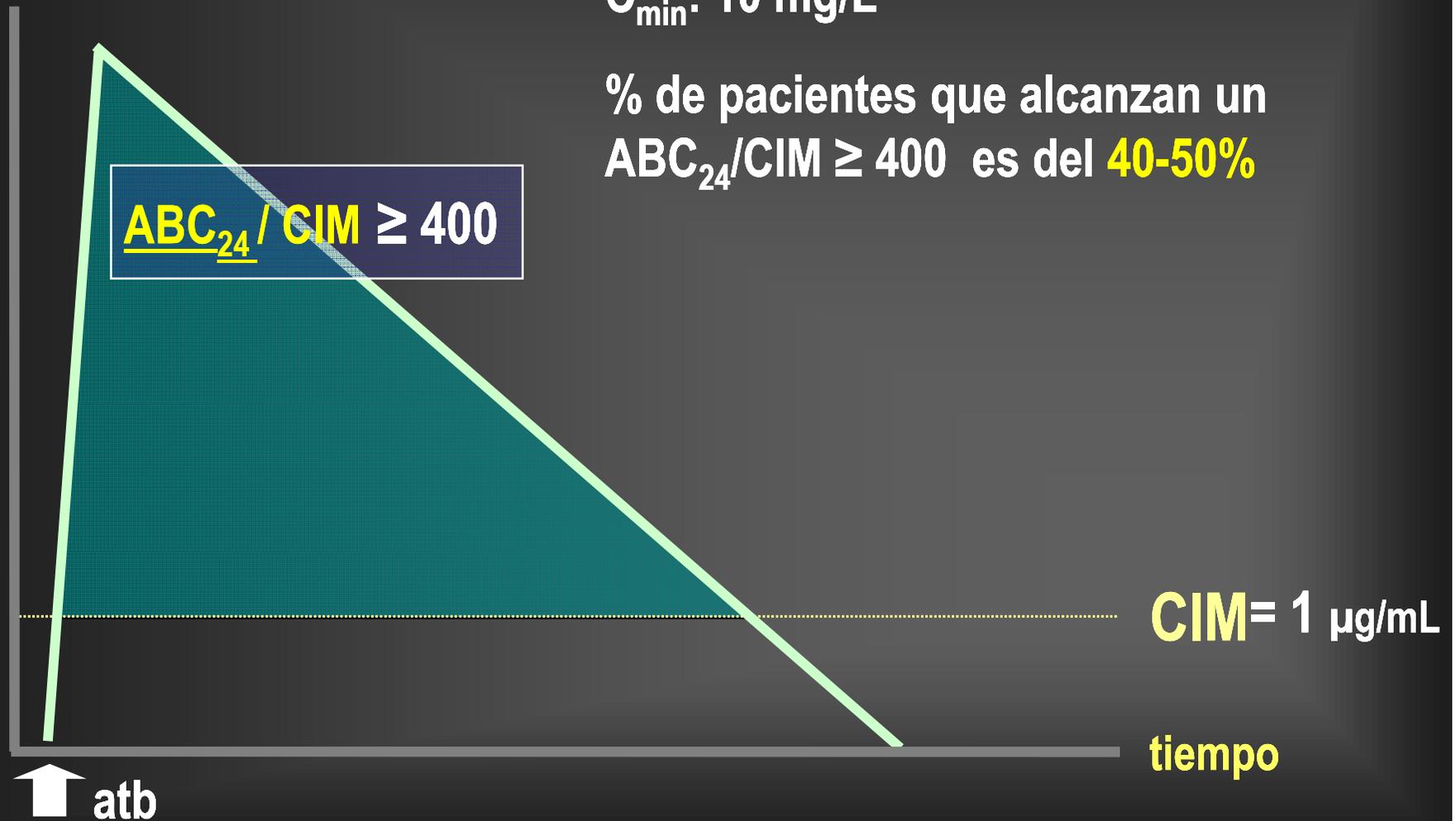


E-test

Bouza E. Datos no publicados.

Parámetro farmacodinámico que predice la eficacia de vancomicina

concentración



C_{\min} : 10 mg/L

% de pacientes que alcanzan un $ABC_{24}/CIM \geq 400$ es del 40-50%

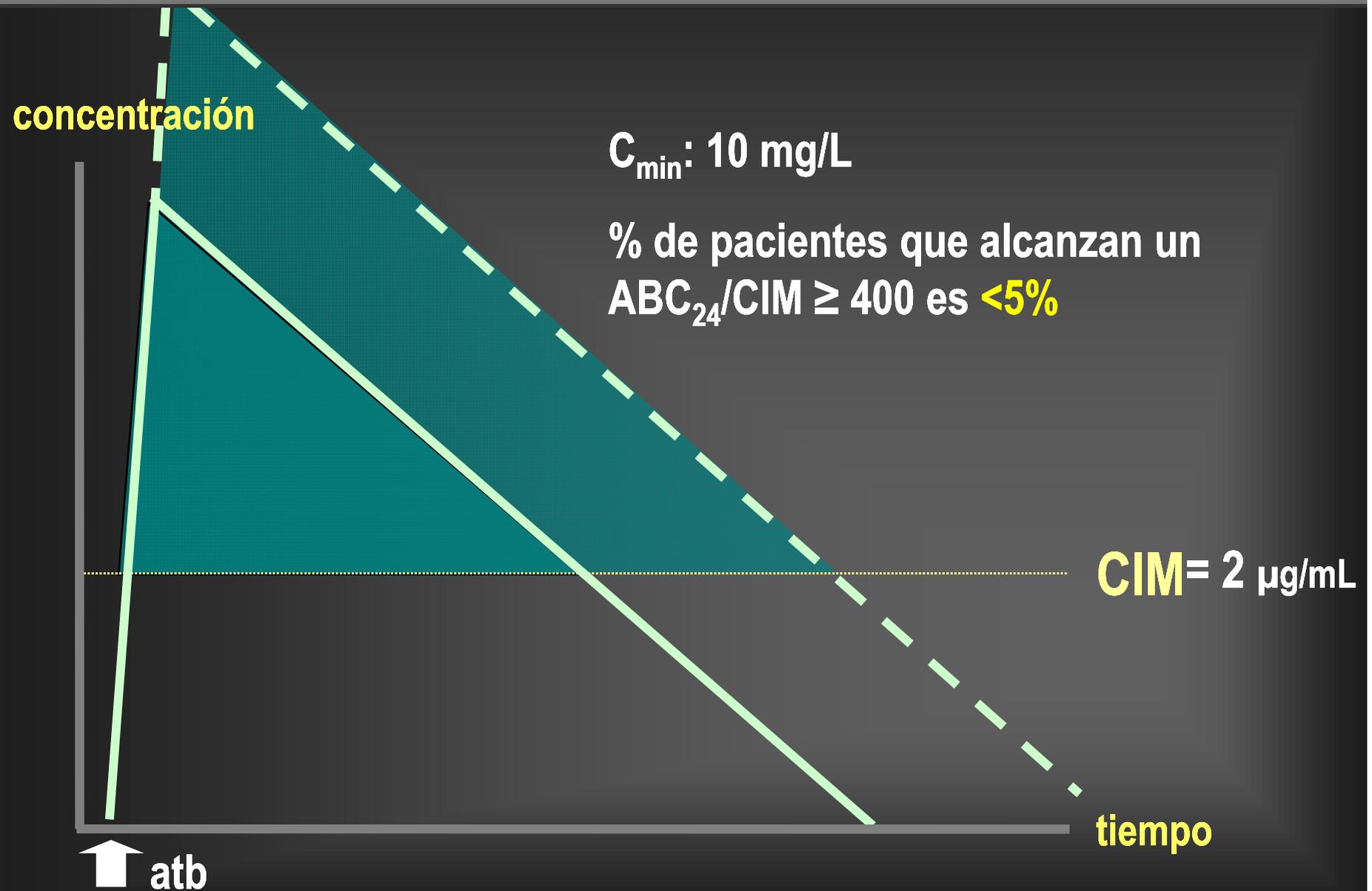
ABC₂₄ / CIM ≥ 400

CIM = 1 µg/mL

tiempo

↑ atb

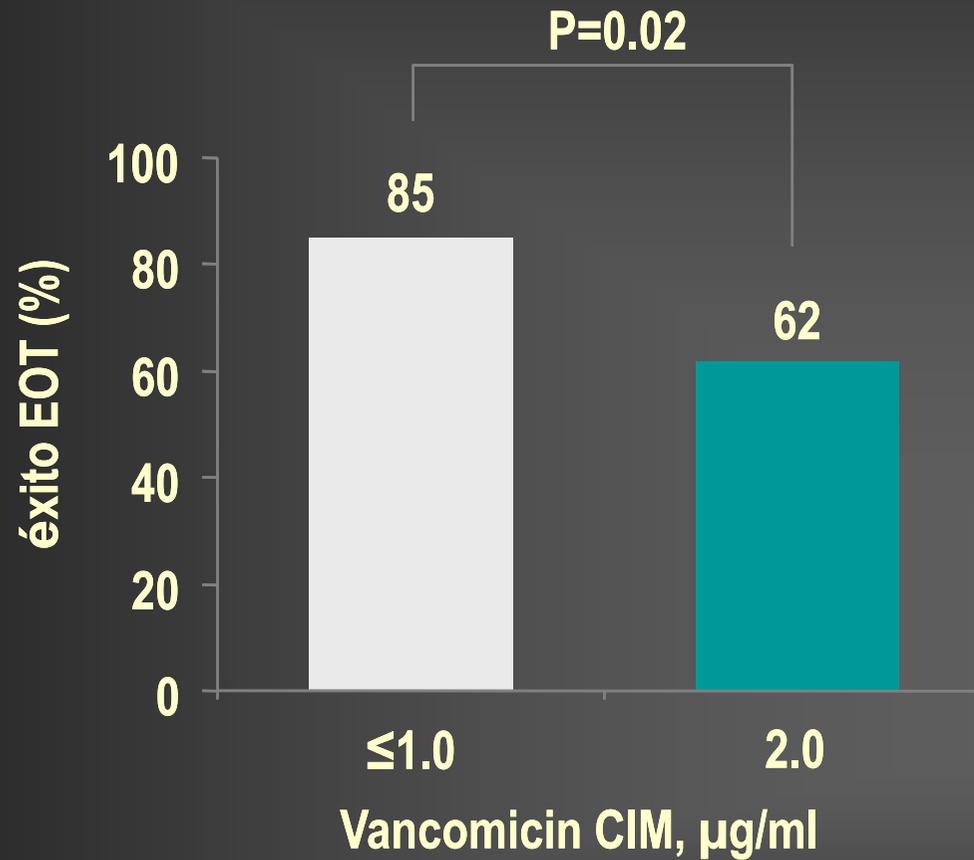
Parámetro farmacodinámico que predice la eficacia de vancomicina



Hidayat LK et al.

High-dose vancomycin therapy for MRSA infections

Arch Intern Med 2006;166:2138-214

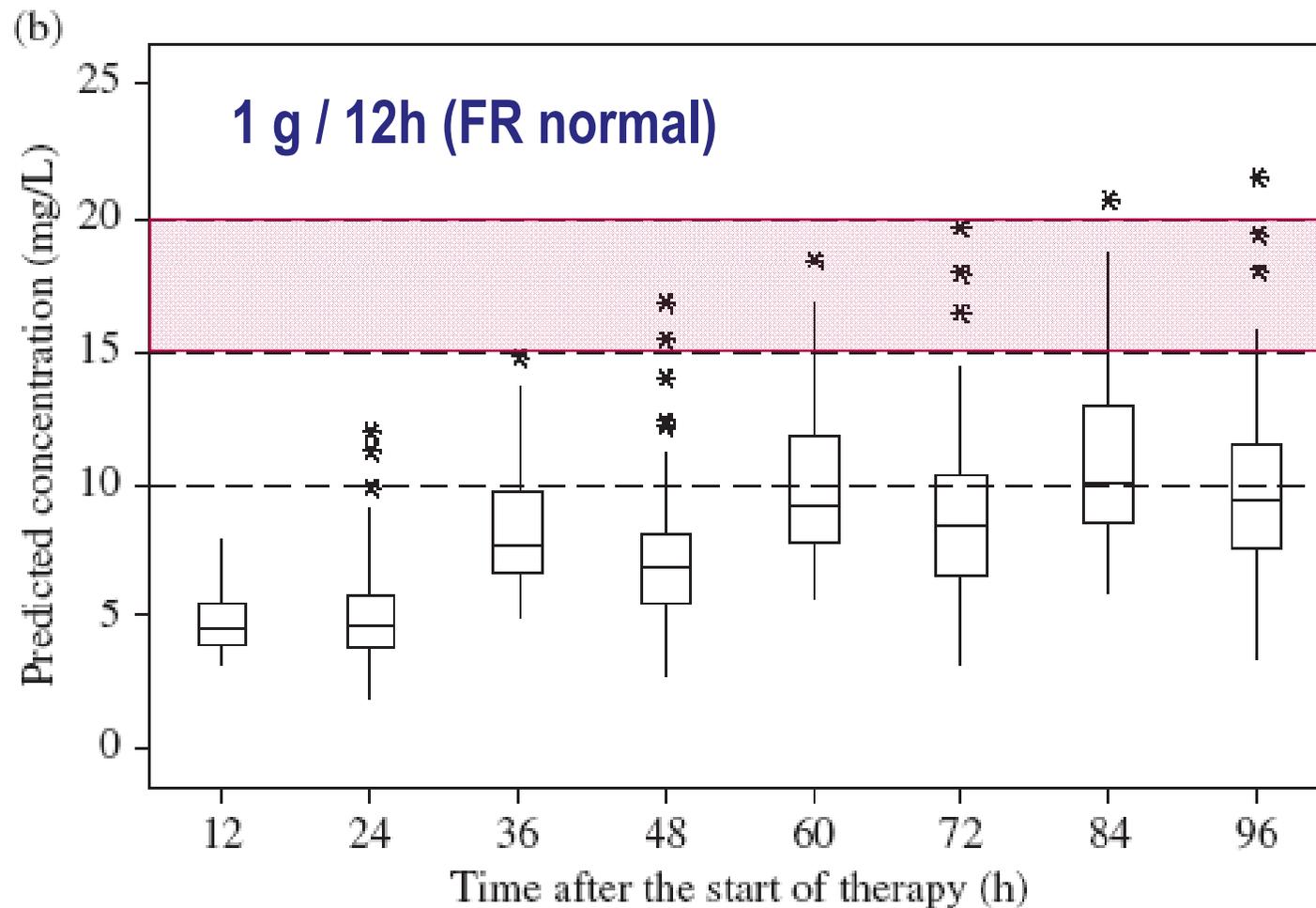


Concentración en el valle ≥ 15 mg/l

Thompson AH, et al.

Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations

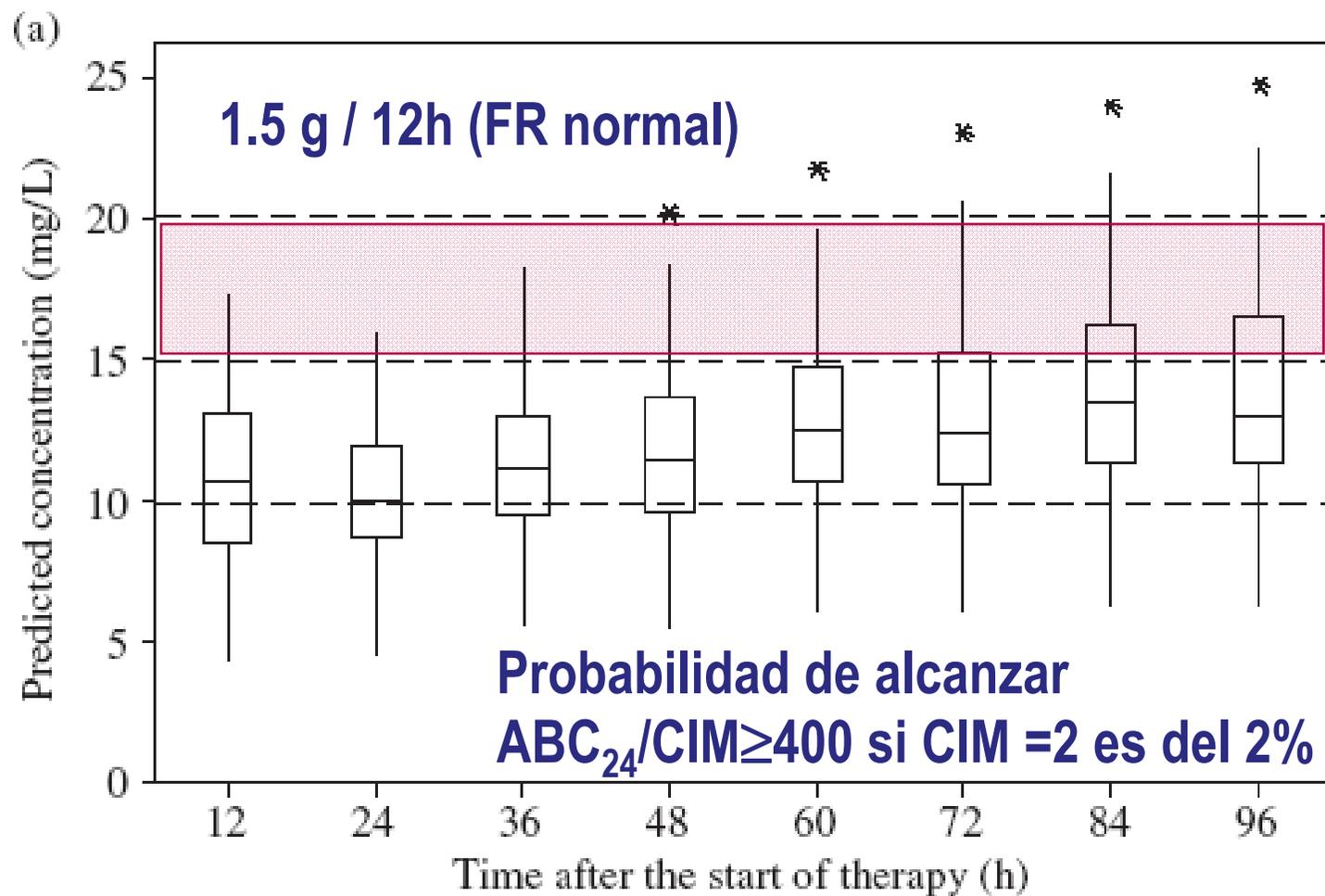
J Antimicrob Agents 2009; 63: 1050-57



Thompson AH, et al.

Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations

J Antimicrob Agents 2009; 63: 1050-57



M. Rybak, R. Moellering, W. Craig, DP Levine, 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

- La concentración sérica en el valle (C_{\min}) es el parámetro más útil para monitorizar la eficacia clínica de vancomicina
- La C_{\min} óptima es de 15-20 mg/L. Esta concentración garantiza un cociente $ABC_{24}/CIM \geq 400$ cuando la CIM es $\leq 1\mu\text{g/mL}$.
 - La dosis necesaria para alcanzar estos niveles es de 15-20 mg/Kg cada 8-12h (en pacientes con FR normal).
 - En pacientes graves, se aconseja una dosis de carga de 25-30 mg/kg (a pasar en 2 horas).
- Con esta dosificación no es posible alcanzar un $ABC_{24}/CIM \geq 400$ cuando la CIM es de 2 $\mu\text{g/mL}$.