

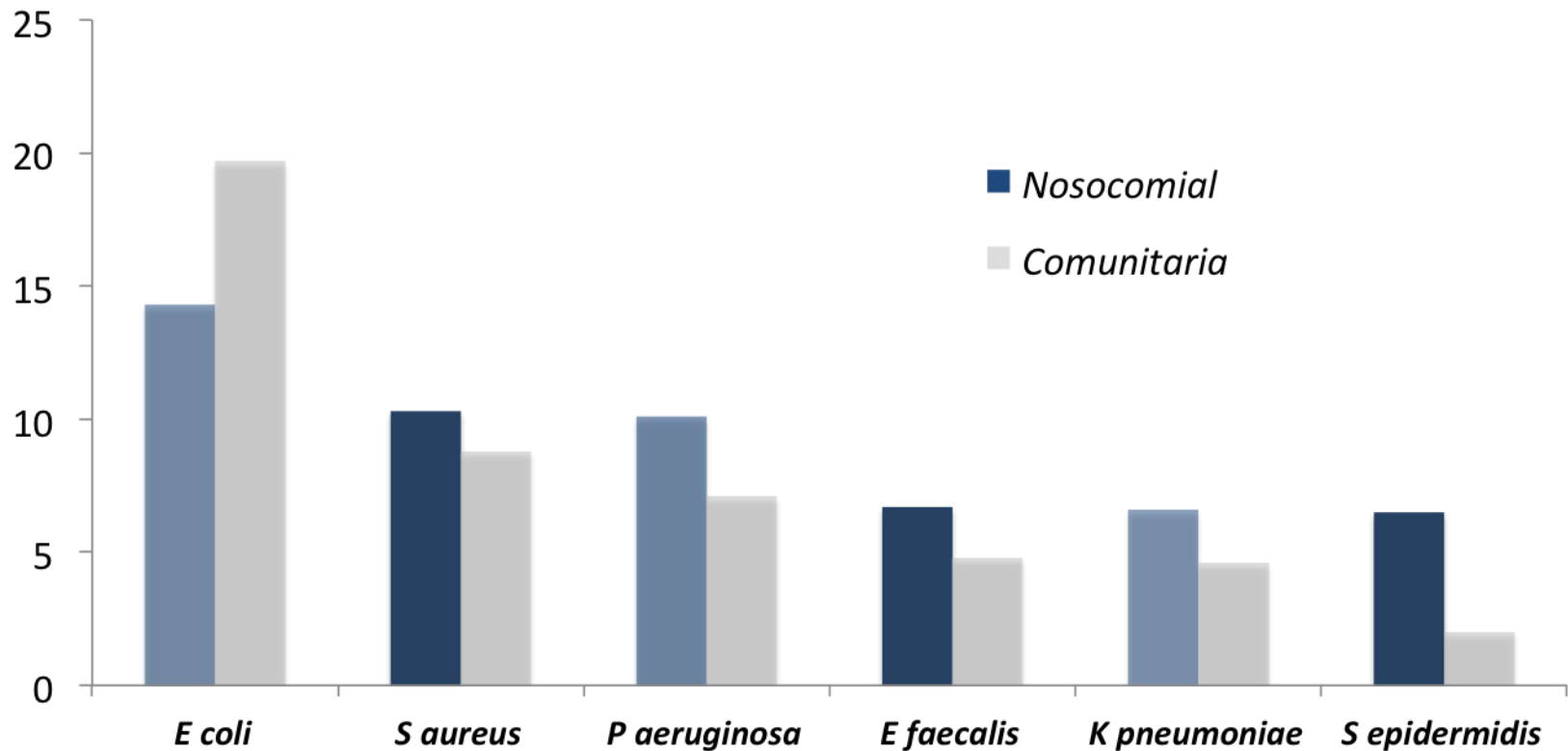
Infecciones por Gram positivos Multirresistentes: vancomicina

Dra. María Remedios Marqués Miñana
Hospital Universitario y Politécnico La Fe



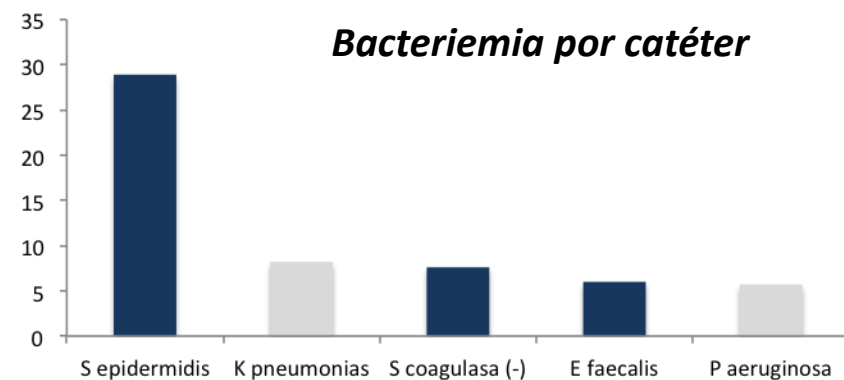
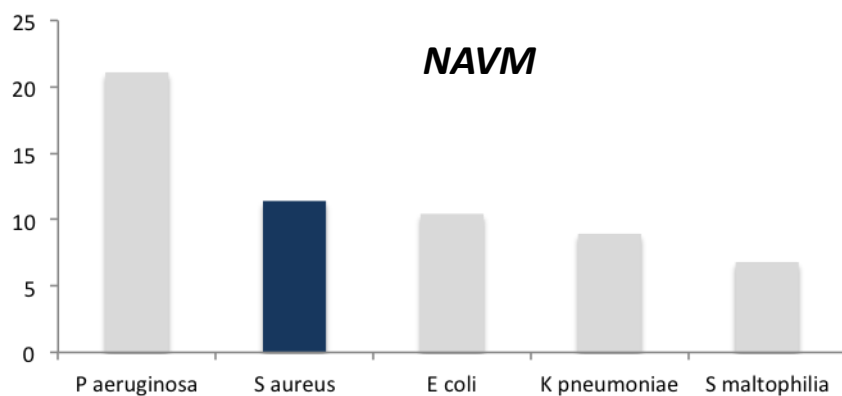
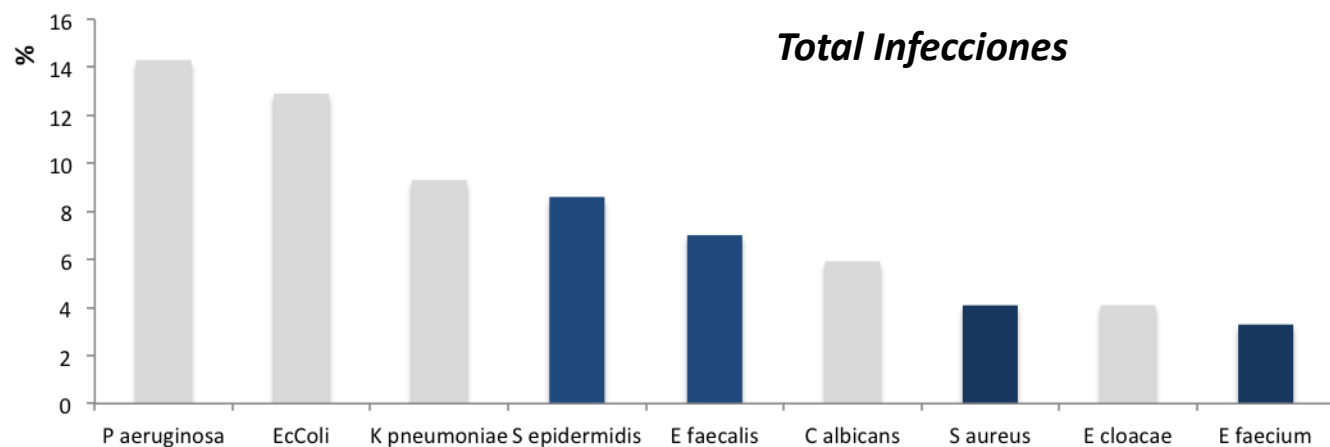
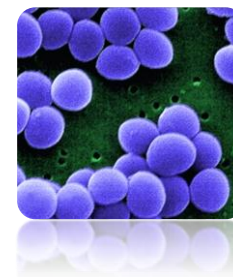
Infecciones por Gram (+)

Infecciones hospitalarias (*EPINE-EPPS 2015*)



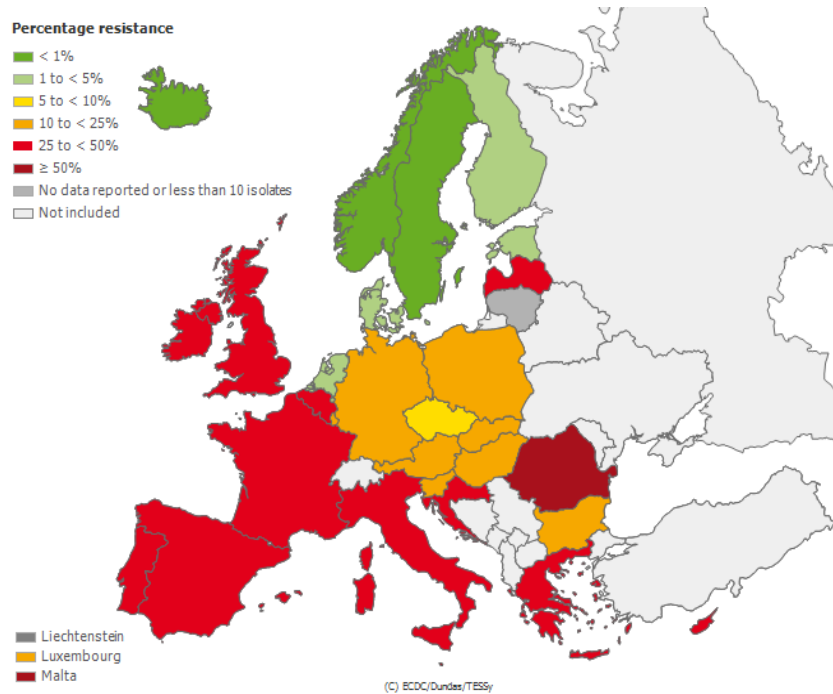
Infecciones por Gram (+)

Infecciones UCI (*ENVIN-HELICS 2015*)

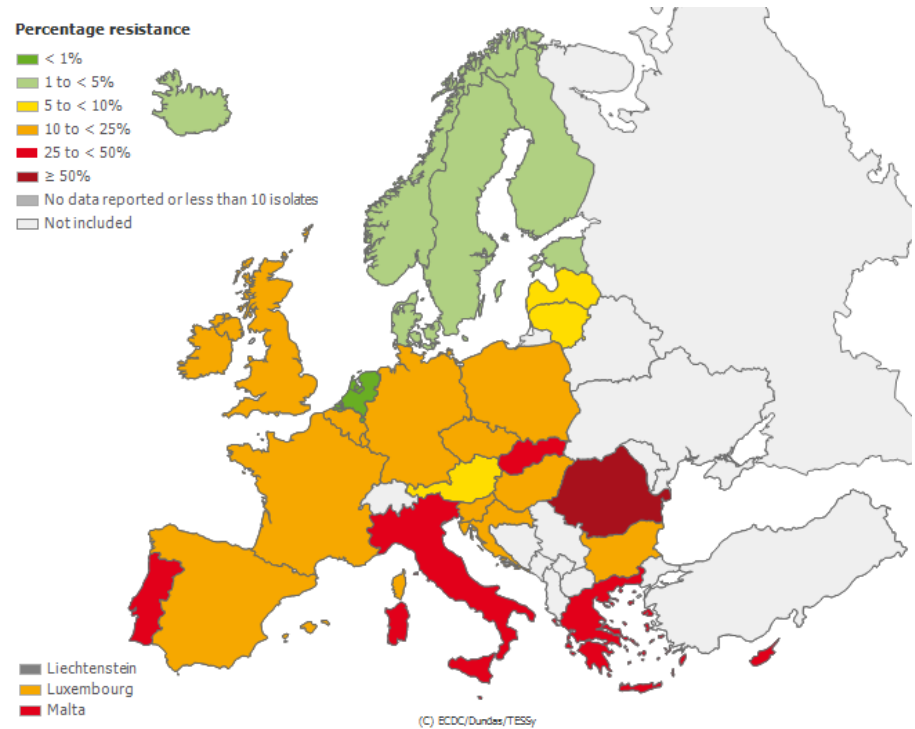


Gram positivos MR

MRSA 2004



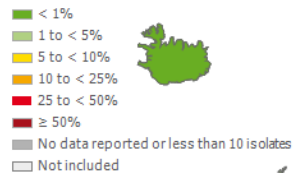
MRSA 2014



Gram positivos MR

Enterococcus faecalis R-Vancomicina

Percentage resistance

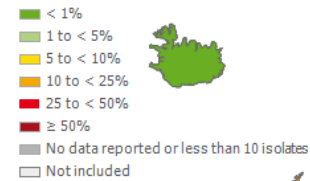


■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

Enterococcus faecium R-Vancomicina

Percentage resistance

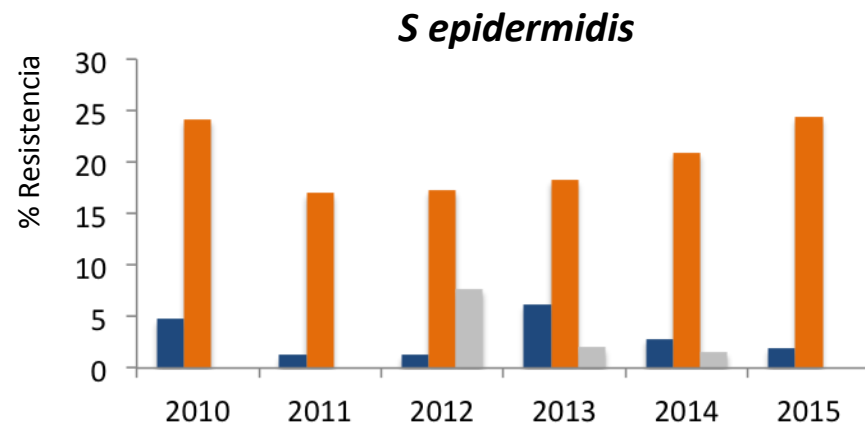
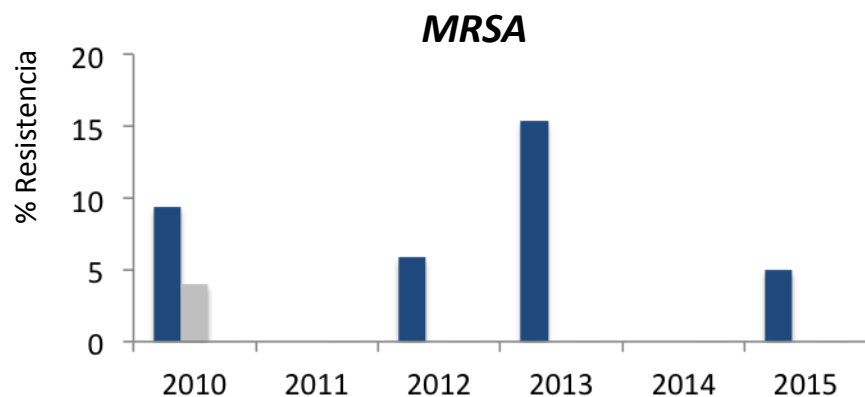
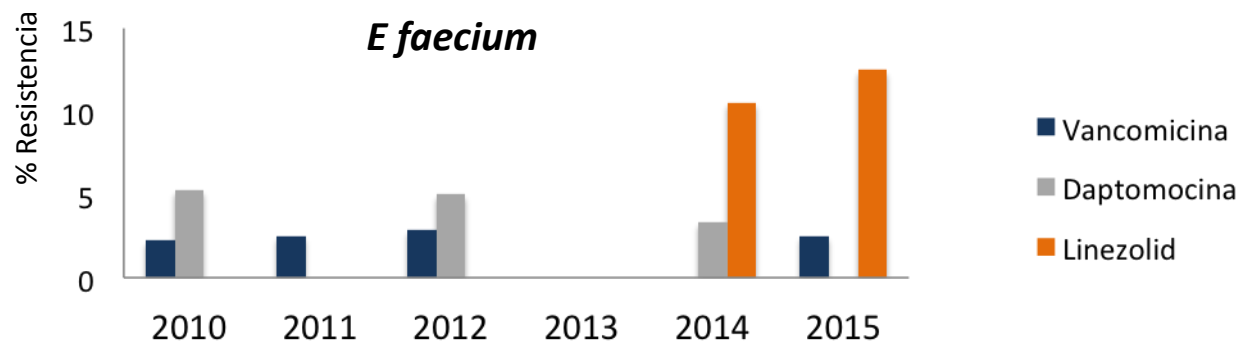


■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

Gram positivos MR

Paciente Crítico (ENVIN-HELICS)



Resistencia a Vancomicina

VRSA

.....> ***CMI $\geq 32\mu\text{g/mL}$*** > *Cepas SAMR resistentes a vancomicina*

VISA

.....> ***CMI: $4-8\mu\text{g/mL}$*** > *Sensibilidad intermedia a vancomicina*

hVISA

.....> ***CMI: $\leq 4\mu\text{g/mL}$*** > Resistencia heterogénea a vancomicina
Subpoblaciones de sensibilidad
reducida con CMI $> 4\mu\text{g/mL}$
.....> Posibilidad de evolución a VISA
Dificultad de detección en el laboratorio

MRSA

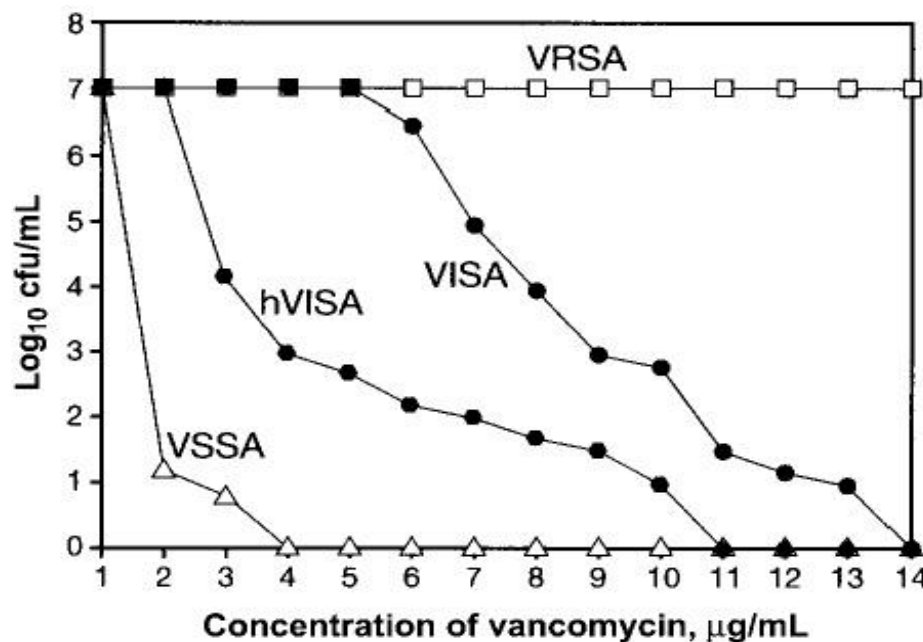
.....> ***CMI: $> 1.0\mu\text{g/mL}$*** > *Alto riesgo de fracaso*

Microbiological Features of Vancomycin in the 21st Century: Minimum Inhibitory Concentration Creep, Bactericidal/Static Activity, and Applied Breakpoints to Predict Clinical Outcomes or Detect Resistant Strains

Ronald N. Jones

JMI Laboratories, North Liberty, Iowa; and Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Clinical Infectious Diseases 2006;42:S13-24

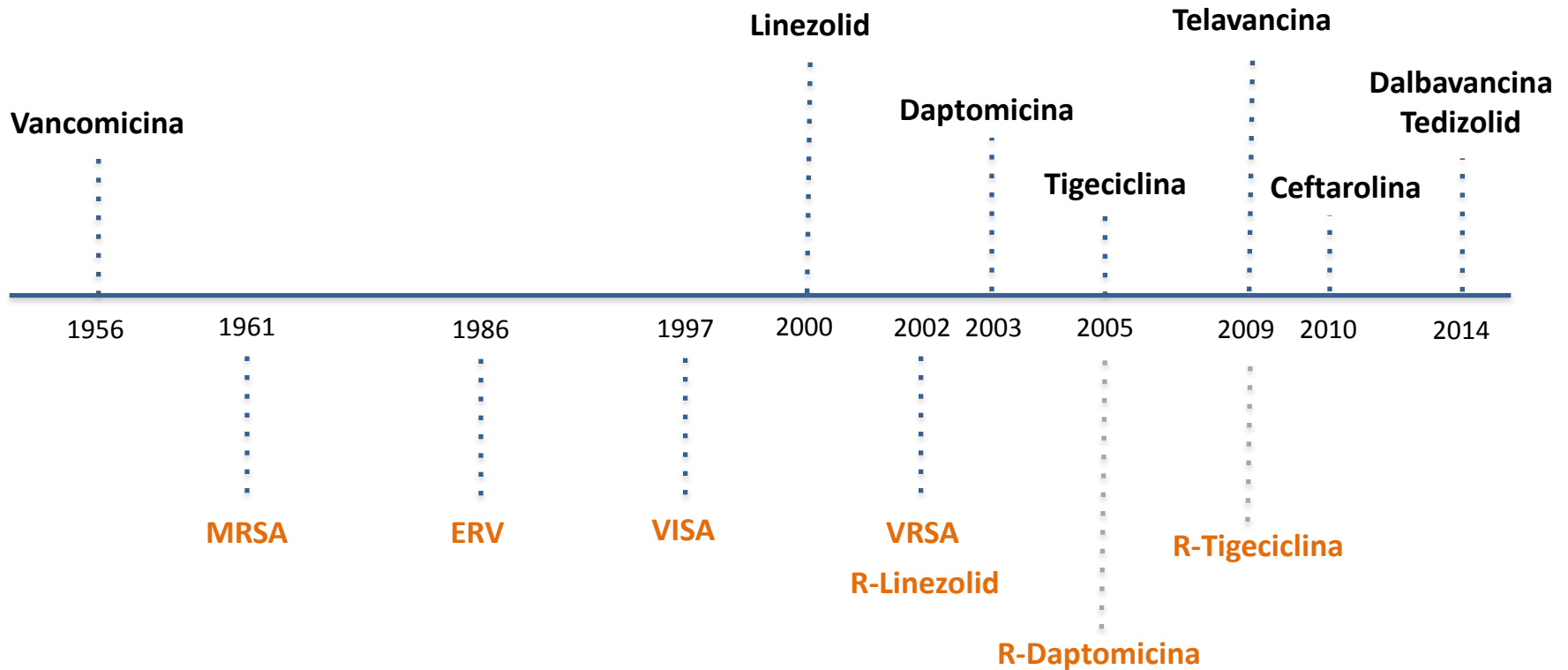


VISA y hVISA



Crecimiento a **bajas concentraciones**

Nuevos antimicrobianos



Nuevos antimicrobianos

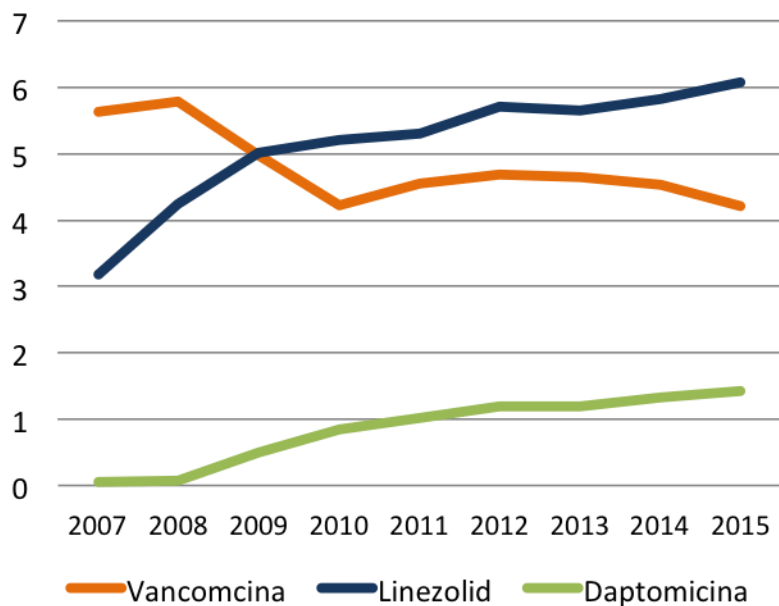
¹Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013; 26:1-84

	<i>IDSA 2011</i>	<i>Mensa y cols¹</i>
<i>Neumonía</i>	Vancomicina Linezolid Clindamicina	Linezolid Vancomicina
<i>Bacteremia</i>	Vancomicina Daptomicina	Daptomicina Vancomicina Linezolid
<i>Meningitis</i>	Vancomicina	Linezolid Vancomicina
<i>Piel Partes blandas</i>	Vancomicina Linezolid Daptomicina Telavancina Clindamicina	Linezolid Daptomicina Vancomicina Teicoplanina

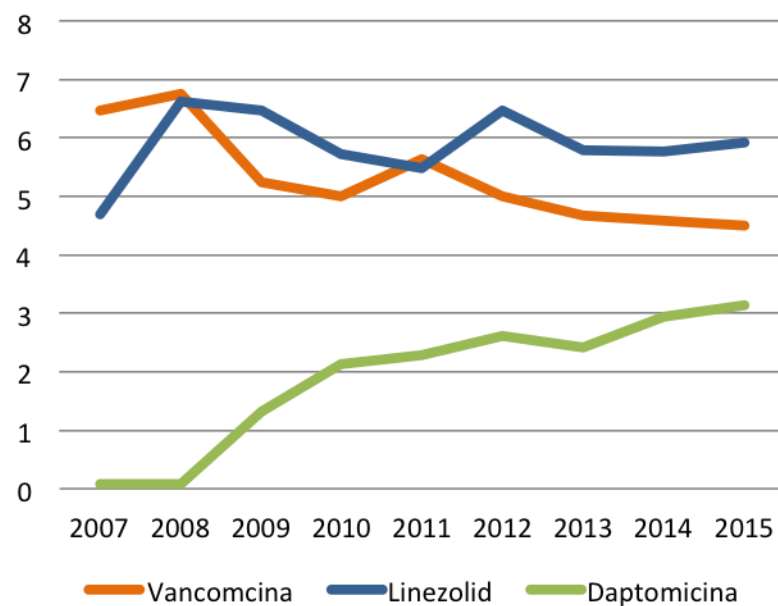
Nuevos antimicrobianos

Vancomicina en las unidades de críticos

% Total tratamientos

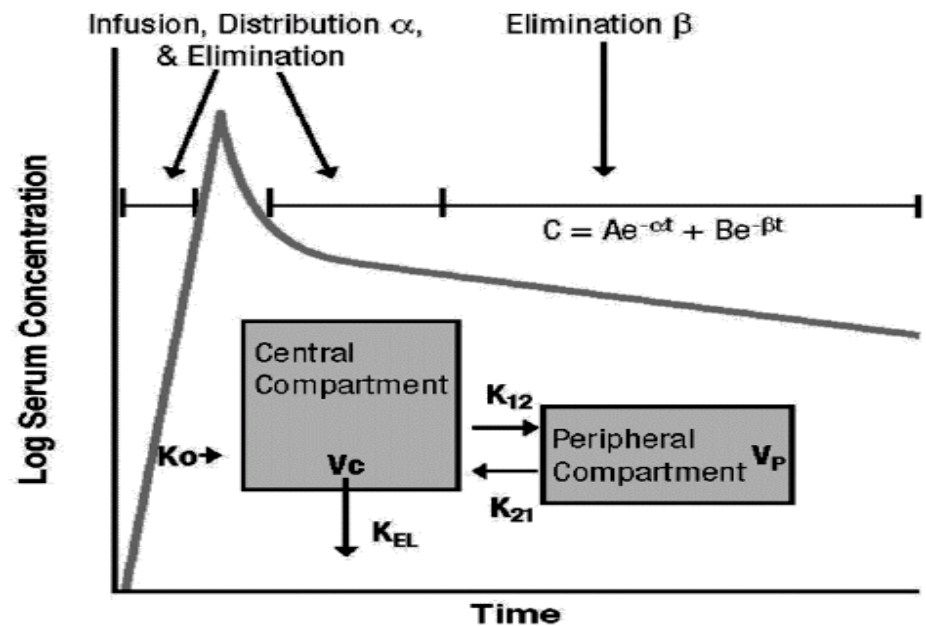


% Tratamiento dirigido



Vancomicina

- X Molécula de gran tamaño (~1450 Da)
- X Hidrosoluble
- X No se absorbe vía oral
- X Eliminación renal (>80-90 %)
- X Vd: 0,4-1 L/Kg
- X UPP: 10-50%
- X Perfil bi-tricompartimental
 - Alfa: 30 min
 - Beta: 6-12h
- X Perfil Monocompartimental



PENETRACION TISULAR

Difusión pasiva

- UPP
- Pm del antibiótico
- Liposolubilidad



- Densidad capilar
- Permeabilidad de la membrana
- Inflamación tisular
- Superficie de la membrana
- Gradiente osmótico y oncótico



**Variabilidad
intertejidos
interpacientes**

Distribución

Amplia distribución tisular

- X Hueso: 13-38%
- X Bilis: <1%
- X CSF: 18% (36-48% con meninges inflamadas)
- X Corazón: 15%
- X Líquido sinovial: 35%
- X Líquido peritoneal: 27%

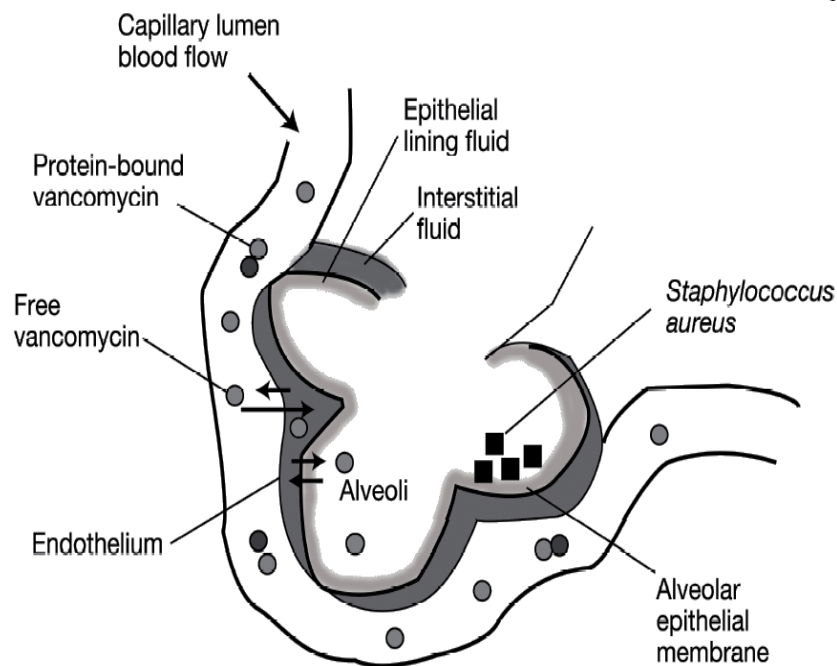
Penetración pulmonar: Amplia variabilidad

	Muestra	Pacientes	C _{tisular}	Penetración
<i>Cruciani 1996</i>	Tej. pulmonar	Lobectomía	0-12,2 mg/L (C _{media} : 2,8 mg/L)	41 %
<i>Rodvold 2004</i>	Fluido epitelial	Voluntarios sanos	C _{media} : 2,4 mg/L	52 %
<i>Lamer 1993</i>	Fluido epitelial	Críticos	0-8,1 mg/L	6:1

Potential Impact of Vancomycin Pulmonary Distribution on Treatment Outcomes in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia

Marc H. Scheetz, Pharm.D., Richard G. Wunderink, M.D., Michael J. Postelnick, B.S., and Gary A. Noskin, M.D.

Pharmacotherapy 2006;26(4):539–550



FACTORES LIMITANTES DE PENETRACIÓN PULMONAR

- ✗ Membrana epitelial
- ✗ Aclaramiento espacio intersticial

Distribución

- X Necesarias **altas Cp** para mantener gradiente de concentración
- X En situaciones de **inflamación** (ej. Neumonía, meningitis) se rompe la fisiología normal de las membranas

..... Aumento de penetración

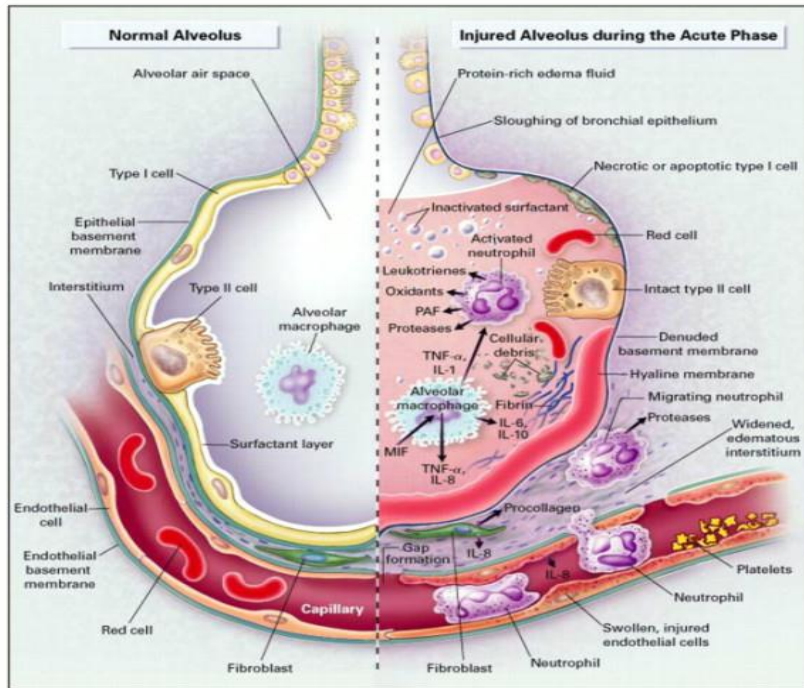
✓ Dudas

- X El aumento de penetración **no afecta** al tejido no inflamado adyacente
- X La **penetración va disminuyendo** a medida que el tejido inflamado recobra su normalidad fisiológica

..... ¿Recidivas?

Distribución

Estado fisiopatológico → Condiciona absorción



- ✗ Alteración de permeabilidad
- ✗ Variabilidad de concentración en ELF
- ✗ Pérdida de permeabilidad tras mejoría

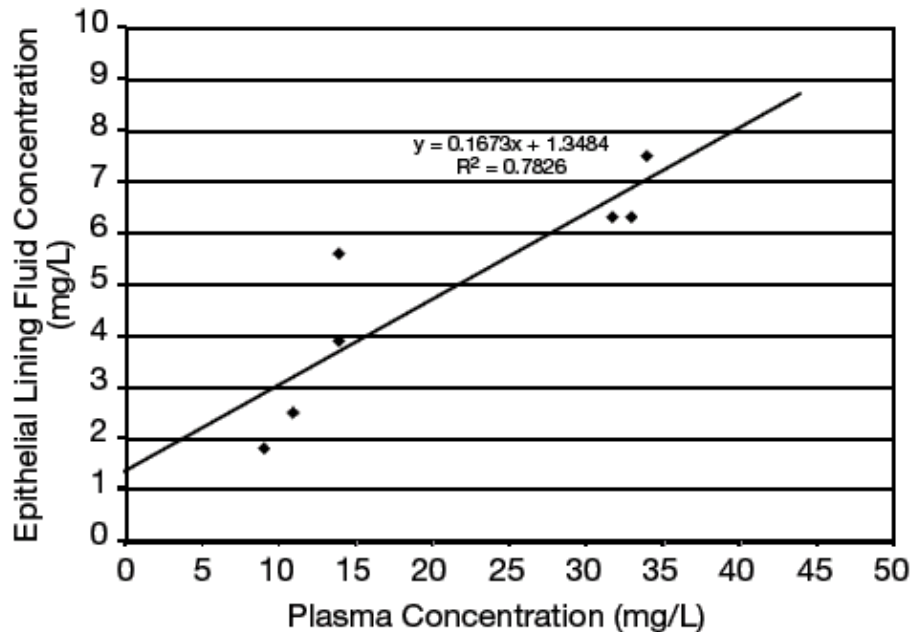


Dificultad erradicación
Recidivas

Potential Impact of Vancomycin Pulmonary Distribution on Treatment Outcomes in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia

Marc H. Scheetz, Pharm.D., Richard G. Wunderink, M.D., Michael J. Postelnick, B.S., and Gary A. Noskin, M.D.

Pharmacotherapy 2006;26(4):539–550



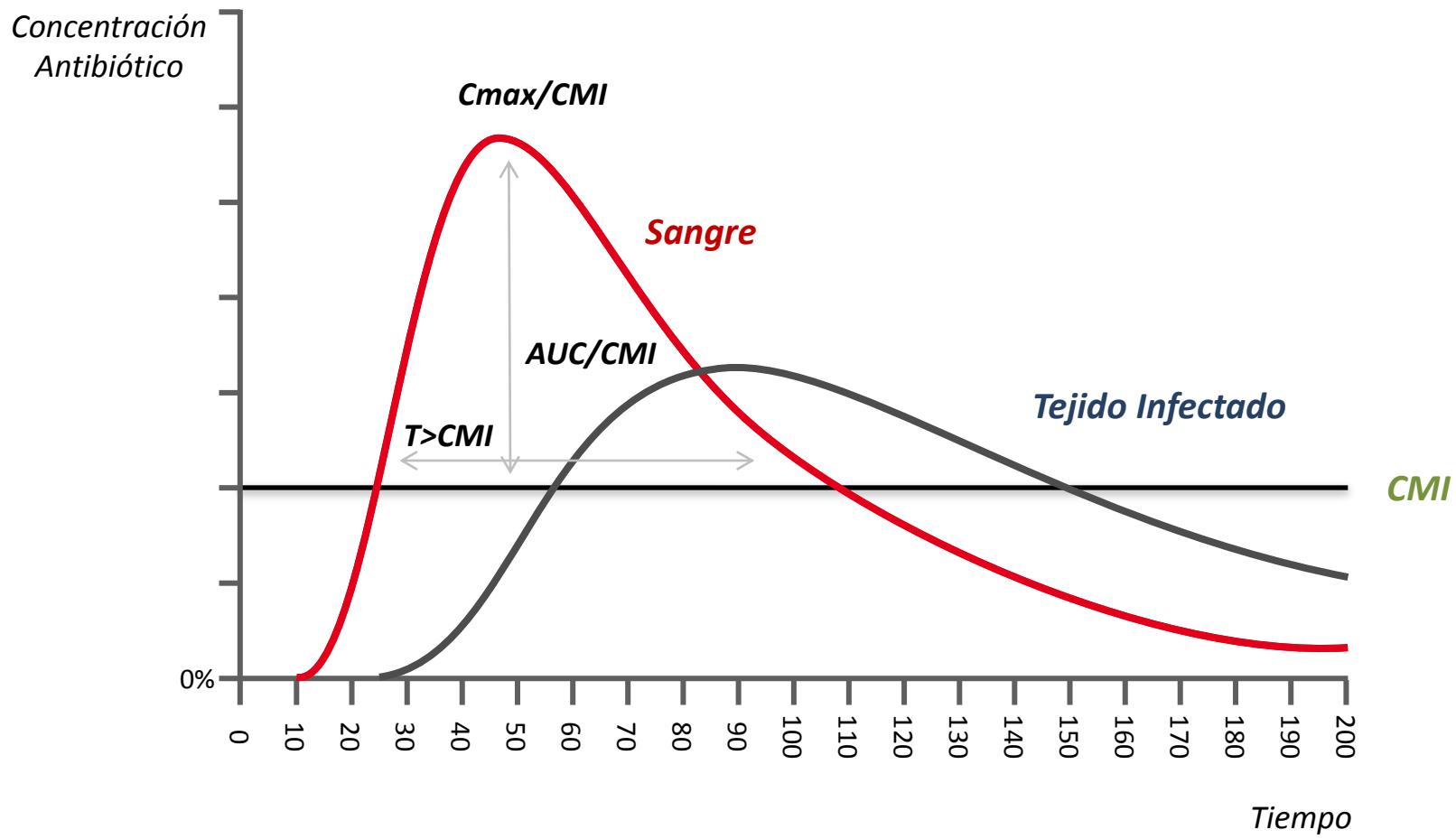
Necesarias **altas C_p** para C_{ELF} suficientes

$C_{min} \sim 20 \mu\text{g/mL}$

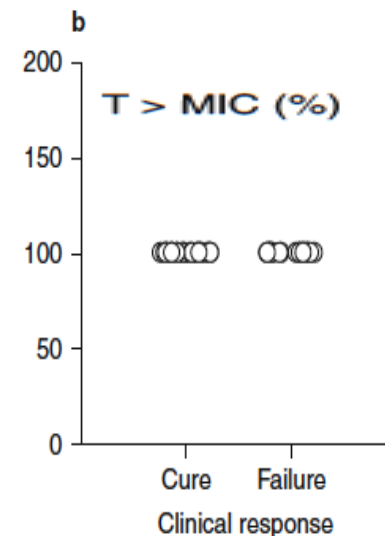
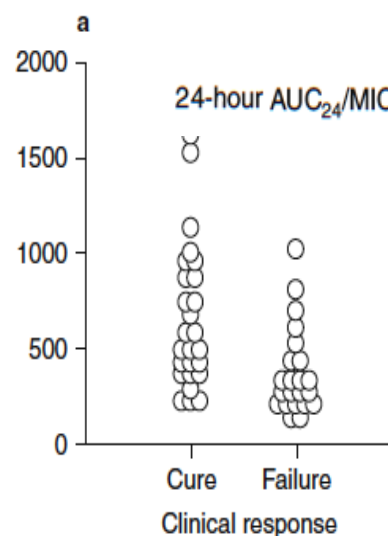
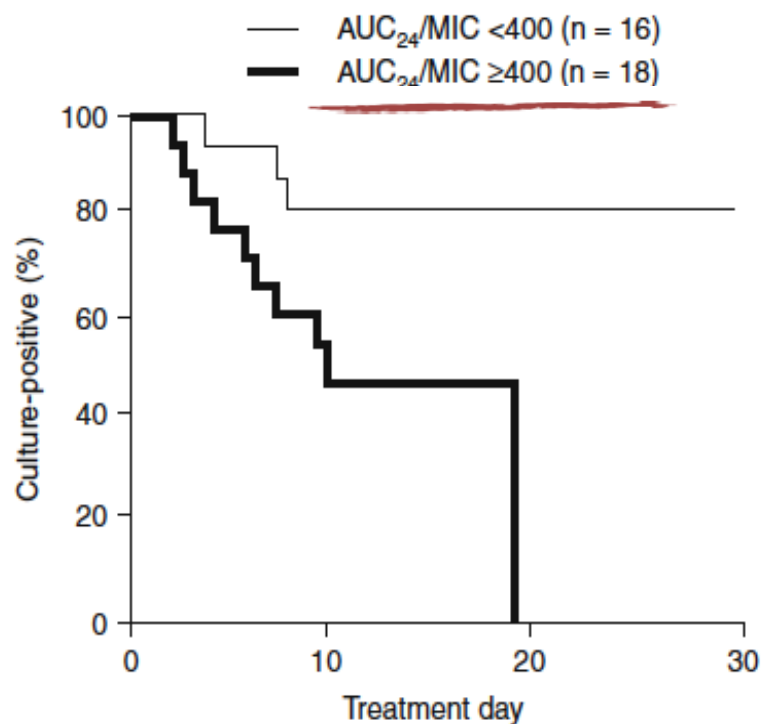


$C_{ELF} \sim 5 \mu\text{g/mL}$

FARMACOCINÉTICA (PK) / FARMACODINAMIA (PD)



Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with *Staphylococcus aureus* Lower Respiratory Tract Infections



PK / PD

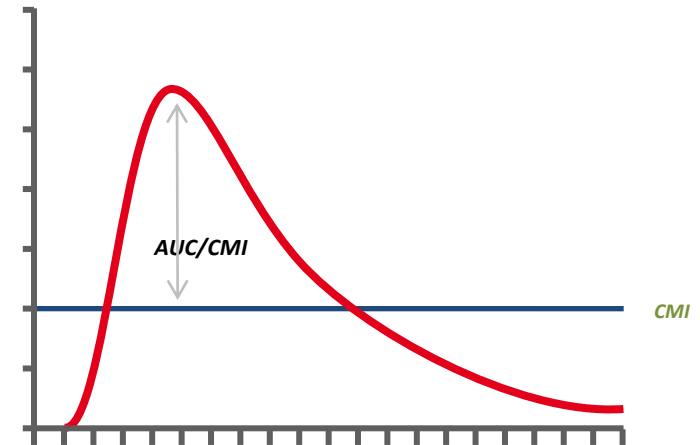
- ✗ **CMI:** Indica sensibilidad de la bacteria, pero **¿A qué dosis?**
- ✗ Lo que predice la respuesta es la relación entre la **AUC y la CMI**
- ✗ La CMI es solo el denominador de la fórmula
- ✗ Necesario utilizar los parámetros pk/pD para dosificar antimicrobianos
- ✗ Considerar eventos adversos relacionados con altas concentraciones



Dosificación

Cl: 80 mL/min = 4,8 L/h

$$AUC \text{ (mg*h/L)} = \frac{D_{24h} \text{ (mg/Kg)}}{Cl \text{ (L/h/Kg)}}$$



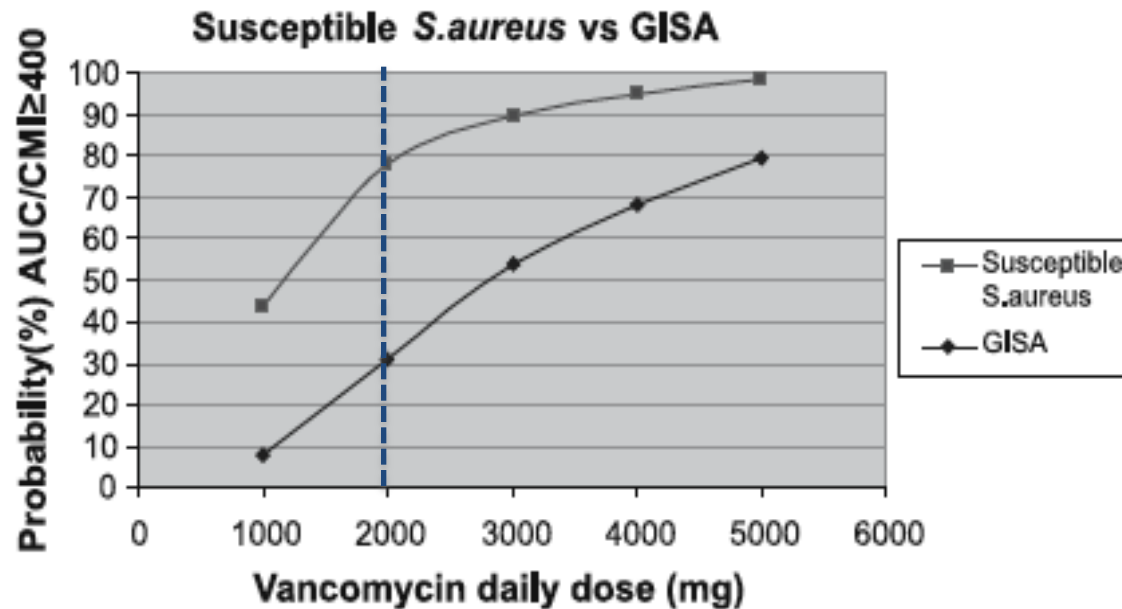
CMI (mg/L)

Dosis/día (mg)	AUC (mg*h/L)
2000	417
3000	625
4000	833
5000	1042

CMI (mg/L)			
0,5	1	2	4
833	417	208	104
1250	625	313	156
1667	833	417	208
2083	1042	521	260

Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients

Intensive Care Med (2007) 33:279–285
DOI 10.1007/s00134-006-0470-5

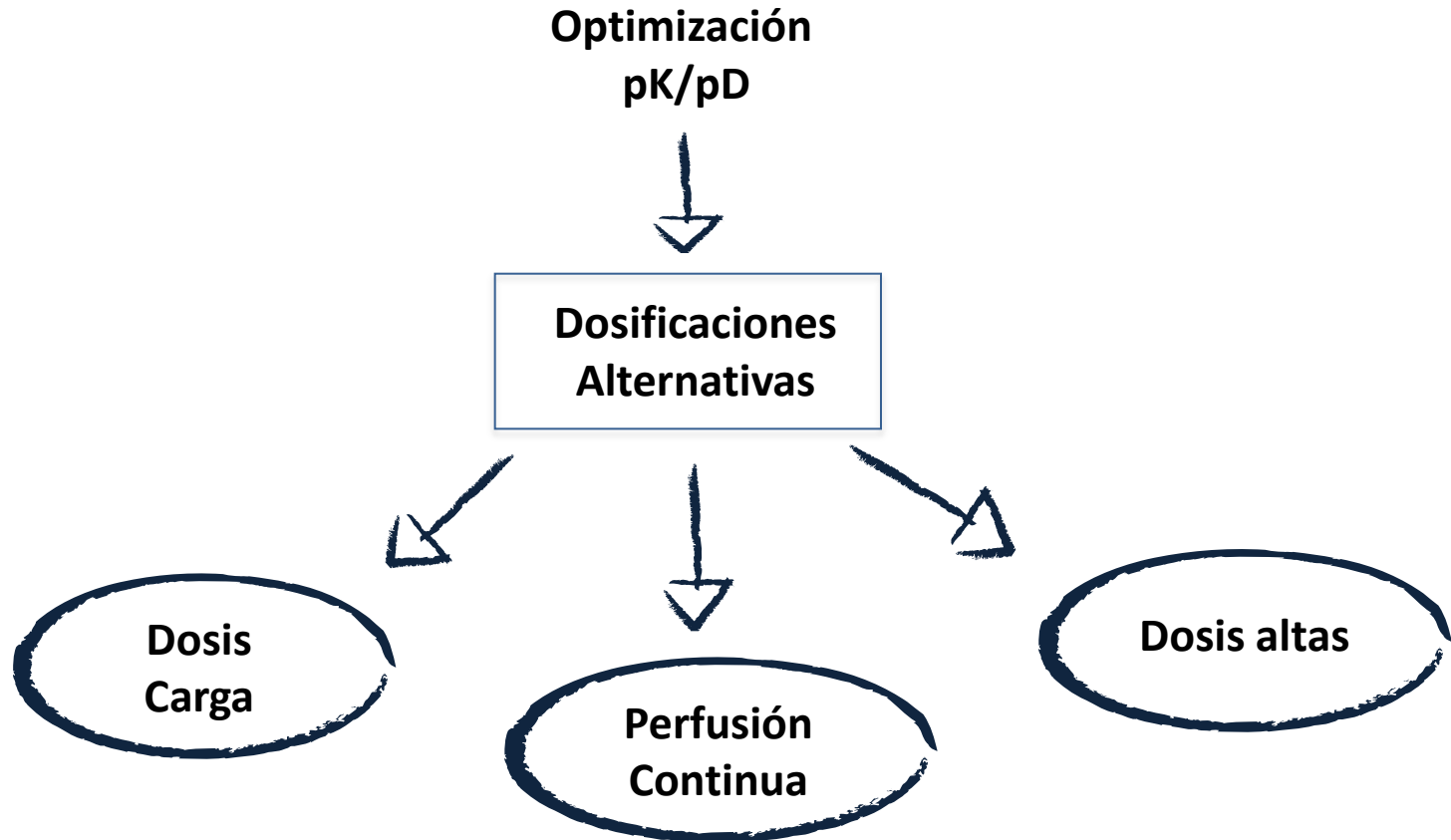


Probabilidad de **33%** de no alcanzar $AUC_{24h}/CMI \geq 400$ con dosis estándar



¿Qué dosis necesito?

Dosificación



DOSIS ALTAS

High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections

Arch Intern Med. 2006;166:2138-2144

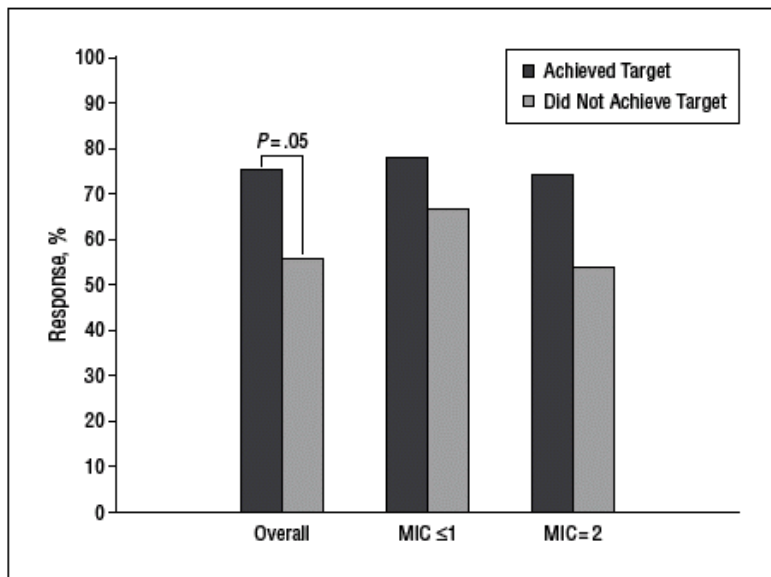


Figure 1. Initial response based on target trough achievement. Initial response was assessed within 72 hours of starting therapy. MIC indicates minimum inhibitory concentration.

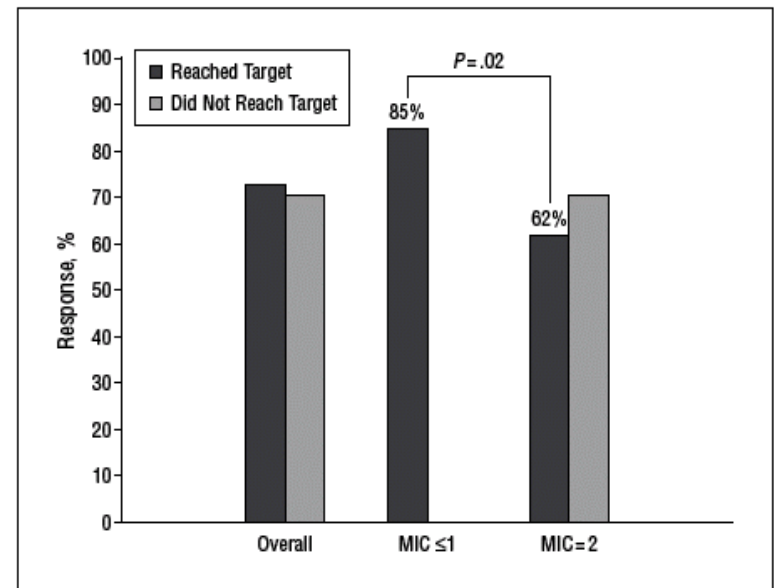


Figure 2. Final response based on target trough achievement. Evaluation was based on 86 patients (9 patients were excluded because of change in therapy from vancomycin hydrochloride). MIC indicates minimum inhibitory concentration.

DOSIS ALTAS

High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections

Arch Intern Med. 2006;166:2138-2144

Table 4. Characteristics of Patients Who Attained High vs Low Vancomycin Trough Concentrations*

Characteristic	High Trough (15-20 µg/mL) (n = 63)	Low Trough (<15 µg/mL) (n = 32)
Age, mean ± SD, y	72.4 ± 14.8	72.7 ± 17.4
Male	25 (40)	14 (44)
Nephrotoxicity	11 (12)†	0†
Chronic renal insufficiency or failure	18 (29)	5 (16)
APACHE score, mean ± SD	15 ± 6.9	15.3 ± 8.3
ICU admission	27 (43)	14 (44)
Duration of vancomycin hydrochloride therapy, mean (range), d	12 (7-17)	11.5 (6.5-13.5)
Serum creatinine level, mean (range), mg/dL		
Baseline	1.2 (0.8-2.2)	0.9 (0.6-1.8)
Peak	1.4 (0.9-3.2)	1.0 (0.7-1.9)
Before discharge	1.1 (0.7-2.2)	0.8 (0.6-1.7)
Concomitant nephrotoxic agents‡	19 (30)	8 (25)

✗ 10/11 pacientes recibieron tratamiento concomitante con AMG o Anfotericina B

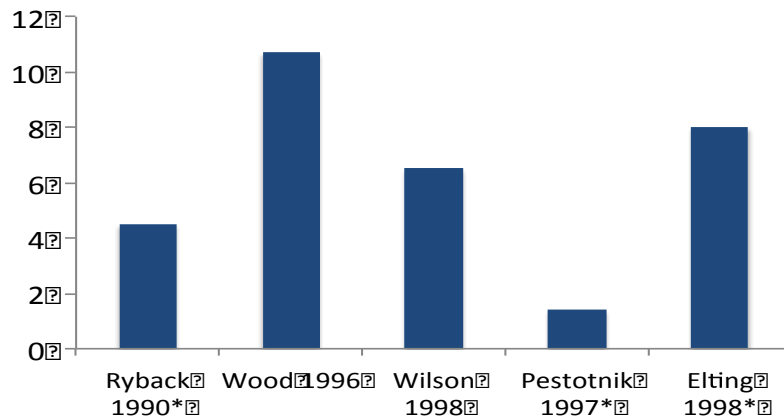
✗ 4/11 tenían fallo renal basal

✗ **Multivariante:**

- Fármacos nefrotóxicos concomitantes
- Duración tto con vancomicina

NEFROTOXICIDAD

- ✓ Alta toxicidad en estudios iniciales: Producto poco purificado
- ✓ **Baja** (aunque variable) toxicidad reportada en estudios recientes



Aumento riesgo con AMG (22-35%)

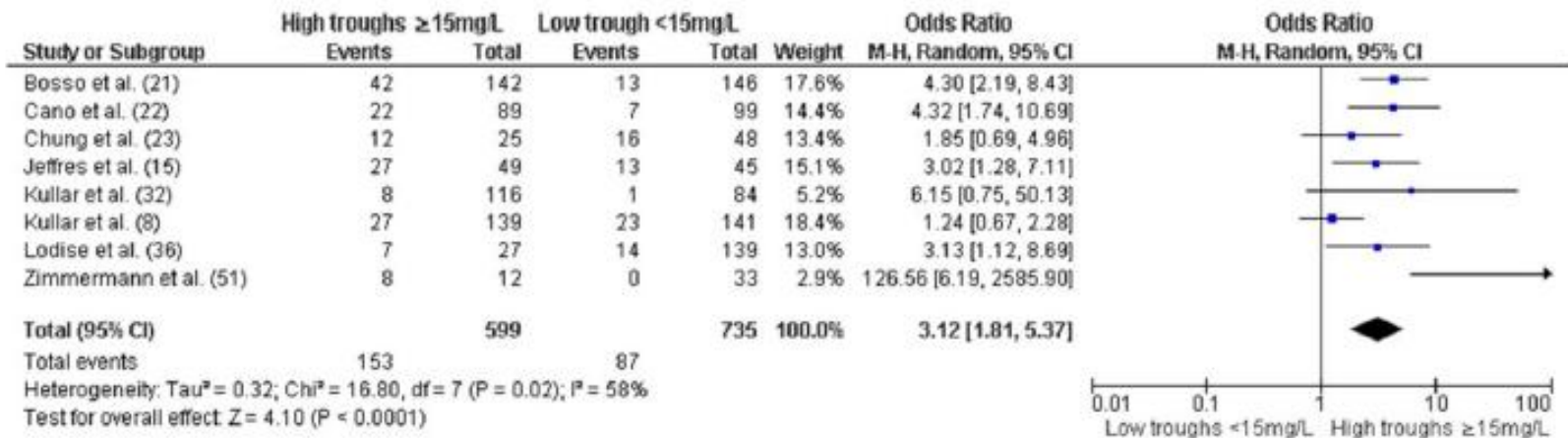
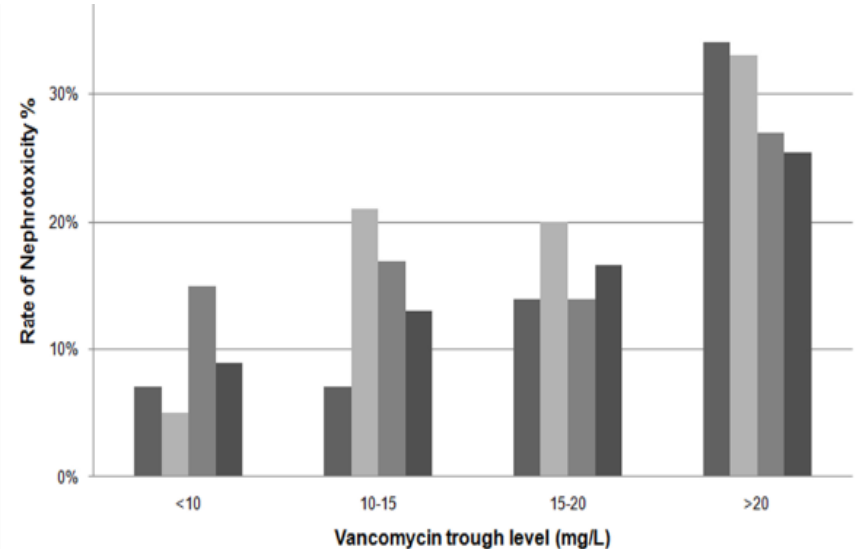
Suele ser reversible tras suspensión

- ✓ Puede estar asociada a $\uparrow C_{\min}$ y tto prolongado
 - ✧ Jeffres 2007 [estudio retrospectivo (n=94)] → no relación causal

NEFROTOXICIDAD

Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Lite

van Hal SJ. AAC. 2012



INSUFICIENCIA RENAL

FRACASO RENAL

- ✗ Incremento Vd
- ✗ Reducción de aclaramiento
- ✗ Cambio frecuentes en función renal
- ✗ Diferentes procedimientos de depuración extrarrenal
- ✗ Frecuentes cambios de dosis de antimicrobianos
- ✗ Cepas multirresistentes

Toxicidad en Insuf. Renal

Vancomicina

Nefrotoxicidad
Ototoxicidad

Linezolid

Mielotoxicidad

Daptomicina

Rabdomiolisis

Tigeciclina

¿Pancreatitis?
(Comorbilidad)

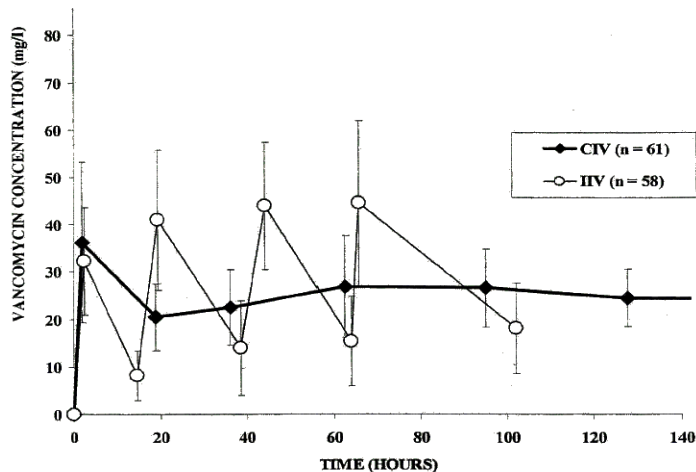
Wu VC. CID. 2006

Benziger DP
Clin Nephrol. 2011.

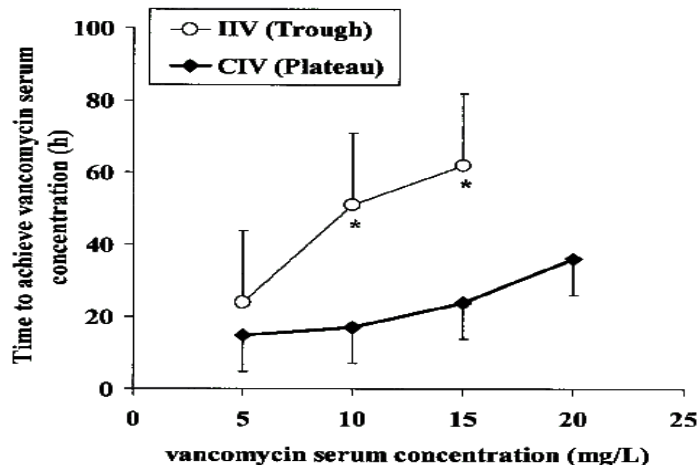
Davidoff B. JAC. 2006

PERFUSIÓN CONTINUA

Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study



- ✗ Similar efectividad y seguridad
- ✗ C_p objetivo se alcanzan antes con PC
- ✗ Menor variabilidad de C_p con PC
- ✗ Menores costes con PC
 - Menor tiempo de administración
 - Menos muestras necesarias para TDM

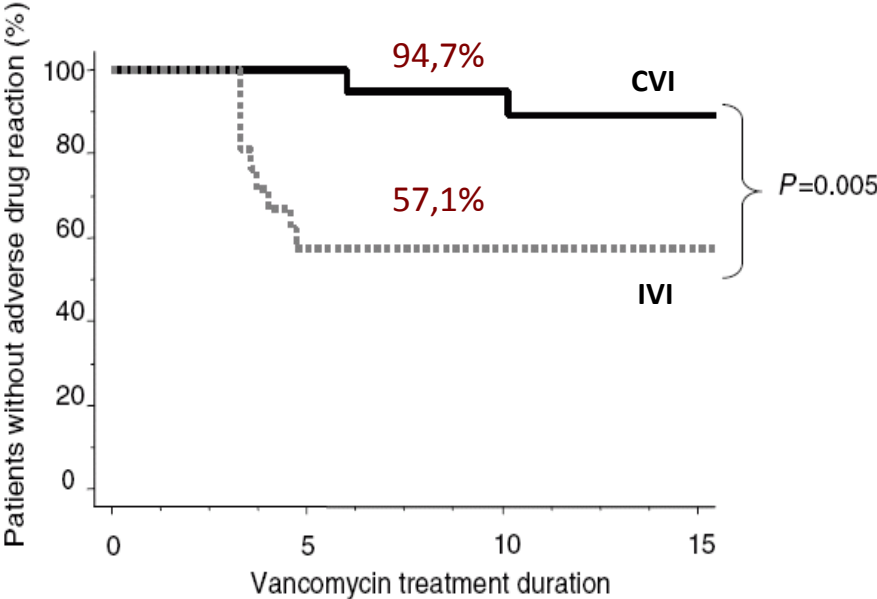


PERFUSIÓN CONTINUA

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2004) 29, 351–357

High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion

Eventos adversos



	Intermittent vancomycin infusion (IVI) (n = 21)	Continuous vancomycin infusion (CVI) (n = 23)	P-value
Treatment termination			
As planned (%)	9 (42.9)	18 (78.3)	0.03
Adverse drug reaction (%)	9 (42.9)	2 (8.7)	
Failure (%)	2 (9.5)	2 (8.7)	
Lost to follow-up or death (%)	1 (4.7)	1 (4.3)	
Mean treatment duration (weeks)	9.4 ± 12.2	14.4 ± 8.4	0.002
Patients cured (%)	7 (77.8)	17 (94.4)	0.25

PERFUSIÓN CONTINUA

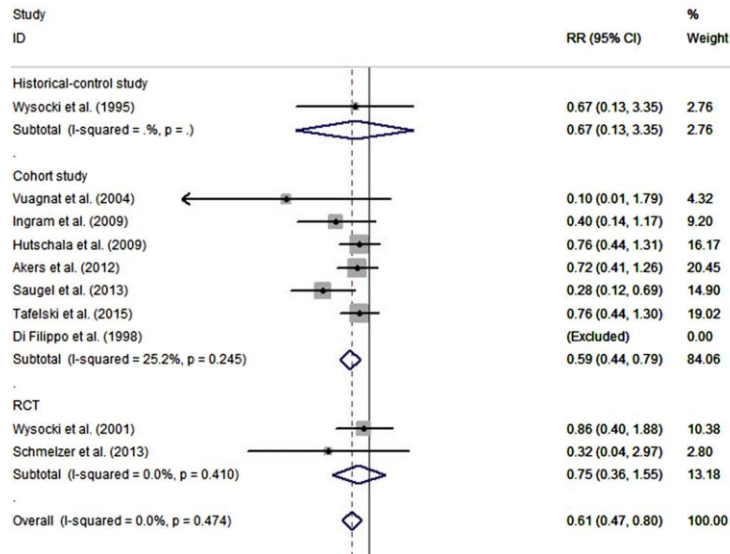
Review

Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis

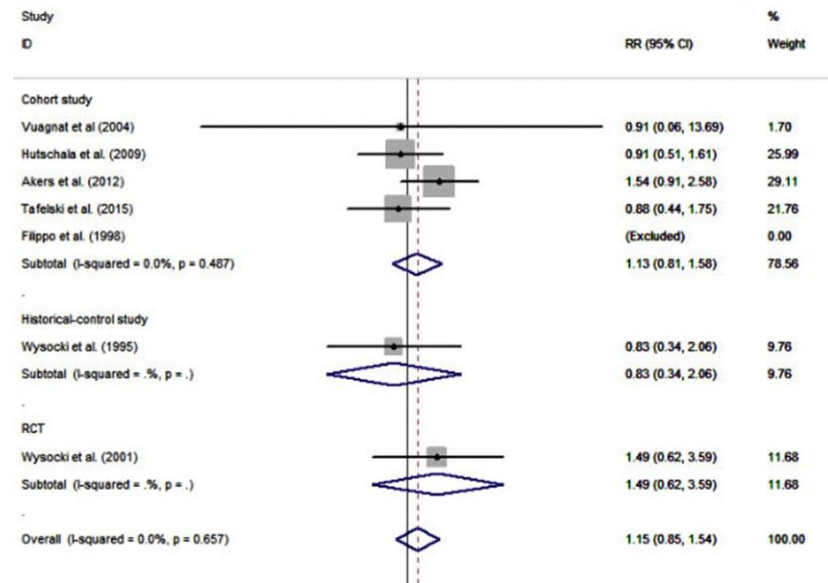
Jing-Jing Hao^a, Han Chen^{a,b}, Jian-Xin Zhou^{a,*}

IJAA. 2016; 47:28-36

Conclusión: “This meta-analysis showed that CIV **had superior safety** compared with IIV, whilst the **clinical efficacy was not significantly different**”



Nefrotoxicidad



Mortalidad

DOSIS DE CHOQUE

X Objetivo  C_p elevadas desde el inicio del tratamiento
Mayor efectividad y menor inducción de resistencias

X Pacientes:  *Riesgo de infradosificación* por flujo renal incrementado, hiperdinámicos ($\uparrow V_d$), ventilación mecánica, sepsis...

X Dosis:

Guidelines Review

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

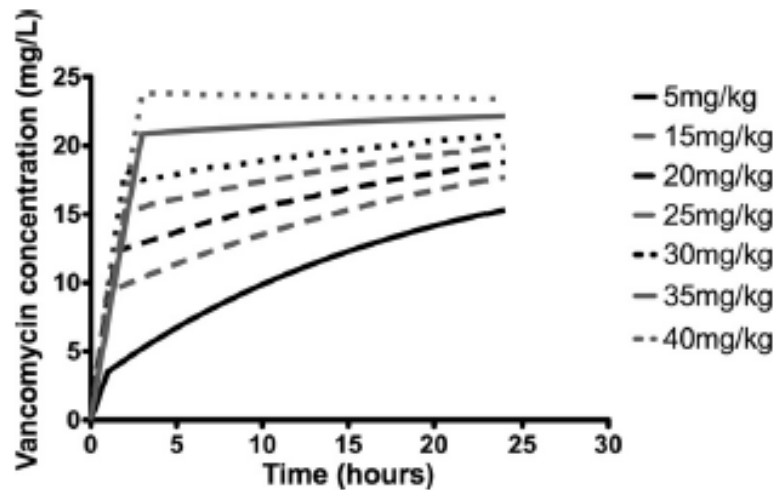
 **25-30 mg/Kg**

DOSIS DE CHOQUE

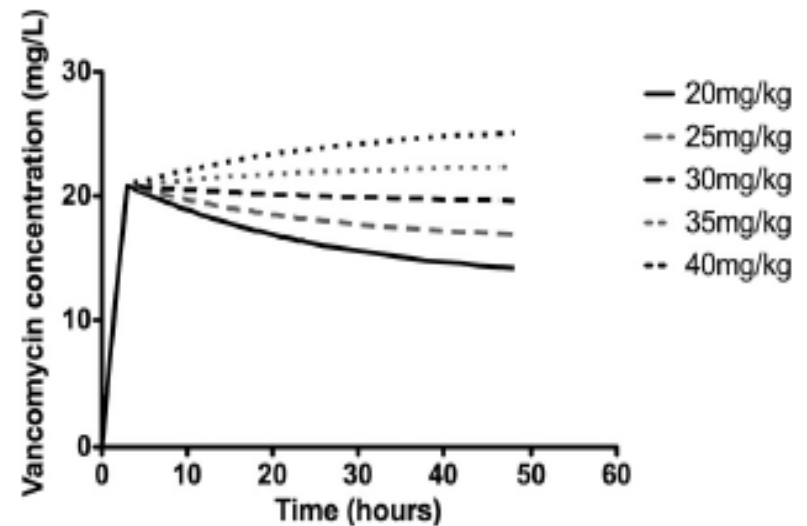
Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens[▽]

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2011, p. 2704–2709

Dosis de Carga



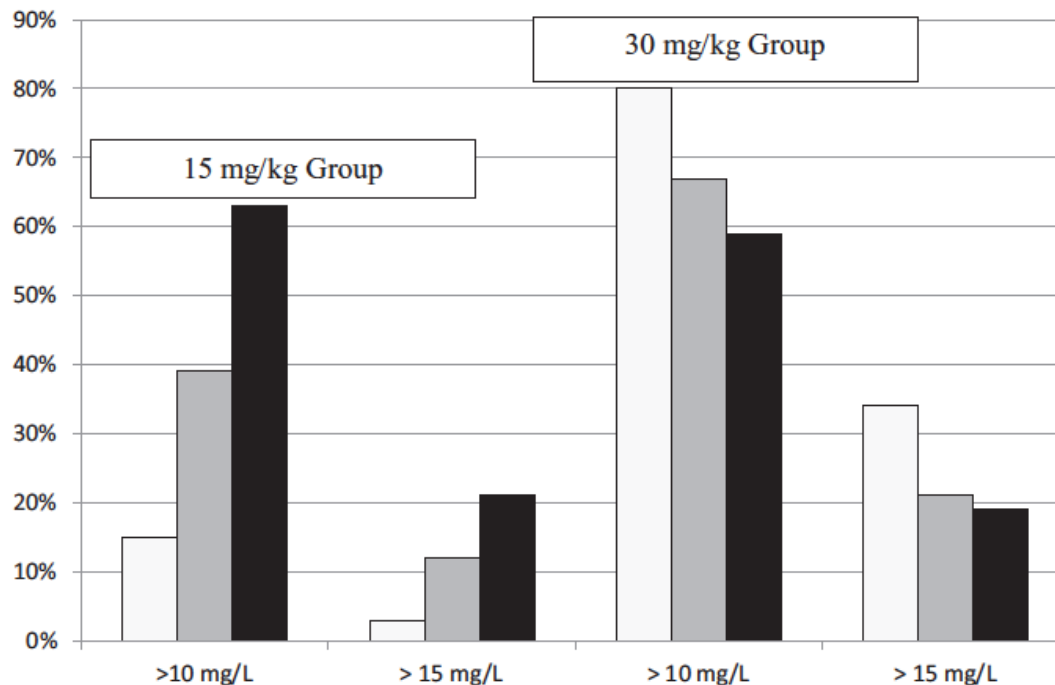
Dosis de Mantenimiento



DOSIS DE CHOQUE

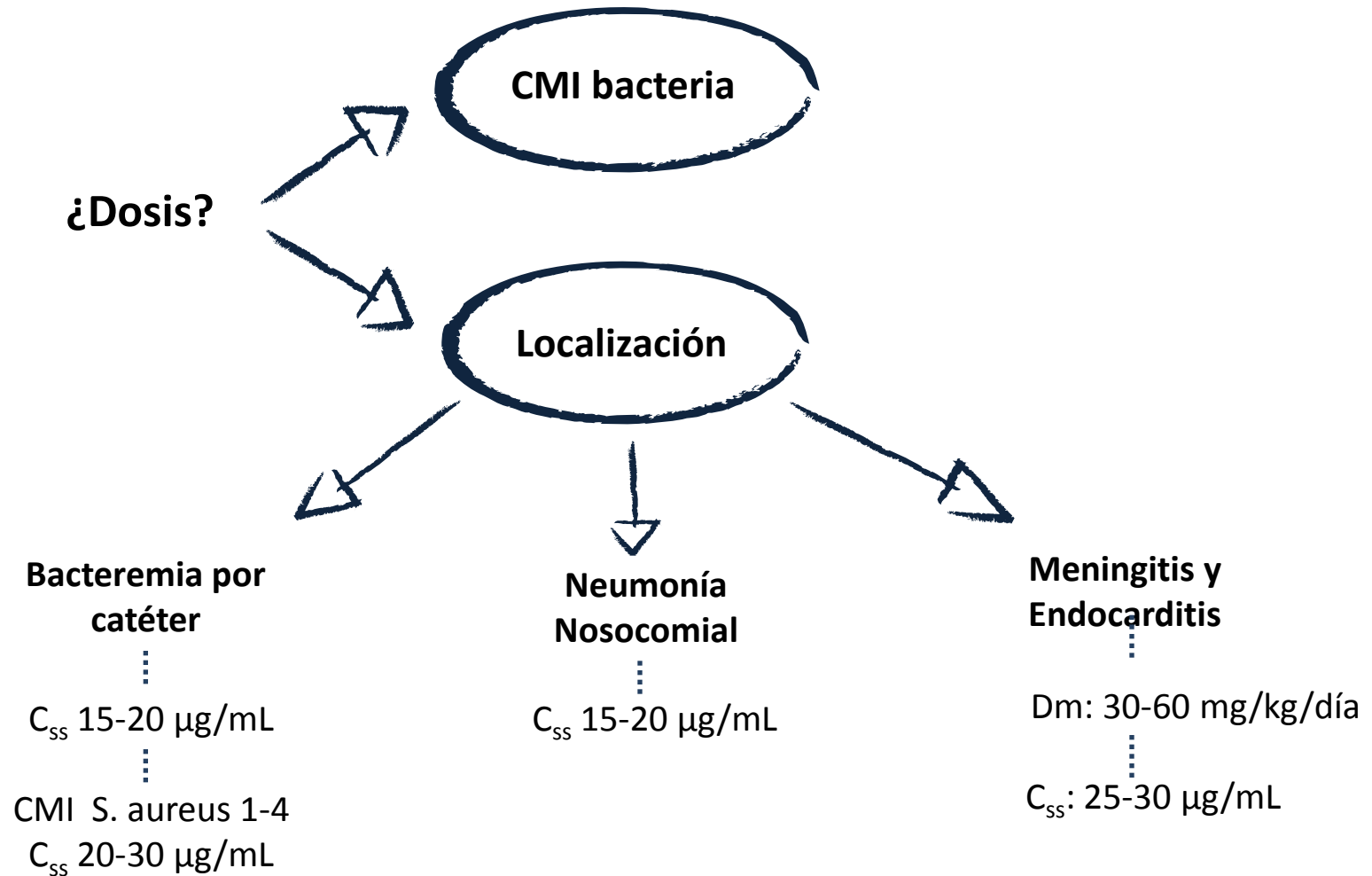
A Randomized Trial of Loading Vancomycin in the Emergency Department

Rosisni. Ann Pharm. 2015



Conclusion: A loading dose of **30 mg/kg** of vancomycin achieved a higher percentage **of therapeutic levels** at 12 hours when compared with 15 mg/kg, **without increased nephrotoxicity or adverse events.**

RECOMENDACIONES



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

MICHAEL RYBAK, BEN LOMAESTRO, JOHN C. ROTSCHAFER, ROBERT MOELLERING JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BILLETER, JOSEPH R. DALOVISIO, AND DONALD P. LEVINE

- 
- ✗ Utilizar $C_{\min}$ para monitorización
 - ✗ $C_{\min}$ siempre $> 10 \mu\text{g/mL}$
 - ✗ Si $\text{CMI} = 1 \text{ mg/L}$, $C_{\min} > 15 \mu\text{g/mL}$ para alcanzar un $\text{AUC/MIC} > 400$
 - ✗ $C_{\min}$ 15-20 $\mu\text{g/mL}$ recomendado para aumentar penetración en tejidos
 - ✗ Dosis recomendada: 15-20 mg/kg (8-12h)
 - ✗ Paciente crítico: Dosis inicial: 25-30 mg/kg

DISCUSIÓN

✓ **OPTIMIZACIÓN** del uso de vancomicina

- ✗ Conocer la CMI
- ✗ Situación clínica del paciente
- ✗ Localización de la infección
- ✗ Monitorización farmacocinética

✓ **Valorar**

- ✗ Perfusión continua
- ✗ Dosis de choque
- ✗ Dosis altas

✓ Desarrollo de **estudios bien diseñados** y a nivel **local**

¡ Gracias por la atención!

