

José A. Lepe^{1,2*},
M. Victoria Gil-Navarro³,
M. Dolores Santos-Rubio³,
Javier Bautista³,
Javier Aznar^{1,2}

Evaluación farmacocinética y farmacodinámica del tratamiento con vancomicina en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío,

²Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío /CSIC/ Universidad de Sevilla,

³Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la capacidad de la actual estrategia de dosificación de vancomicina de obtener un objetivo farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de área bajo la curva CMI mayor de 400 en pacientes con sospecha o bacteriemia documentada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) mediante análisis individual de los pacientes y simulación de Monte Carlo.

Material y métodos: El estudio incluyó a todos los pacientes ingresados con sospecha o bacteriemia documentada por SARM durante los años 2007-2008 y que inicialmente fueron tratados con una dosis de vancomicina de 30 mg/kg/día y que fueron sometidos a seguimiento farmacocinético.

El área bajo la curva de la concentración sérica de vancomicina frente al tiempo de 0 a 24 horas (ABC_{24h}) se calculó como la dosis diaria / aclaramiento total (D_{24h}/CL). Además, se estudiaron 45 cepas de SARM obtenidas de hemocultivos pertenecientes a pacientes individuales. El CMI a vancomicina fue determinada por Epsilon-test[®]. Además se realizó una simulación de Monte Carlo sobre 10.000 individuos, un $ABC_{24h}/CMI \geq 400$ se asumió como objetivo.

Resultados: en el estudio individual, el porcentaje de pacientes con $ABC_{24h}/CMI_{50/90} \geq 400$ fue del 50%. La probabilidad (%) de alcanzar $ABC_{24h}/CMI \geq 400$ por simulación Monte Carlo en la población estudiada fue de 66%. El valor de CMI a vancomicina a partir del cual se podría inferir un escenario subóptimo de tratamiento (objetivo <90%) fue de > 1 mg/L.

Discusión: Este estudio muestra que en la población estudiada conseguir un cociente $ABC_{24h}/CMI \geq 400$ para vancomicina no es siempre posible con la dosis estándar especialmente en pacientes infectados con microorganismos con CMI a vancomicina > 1 mg/L y que son tratados con dosis de vancomicina de 30 mg/kg/día.

Palabras clave: vancomicina, Monte Carlo, SARM, farmacocinética, ABC/CMI.

Evaluation of pharmacodynamic target attainment with vancomycin treatment of bacteremia due to *Staphylococcus aureus* methicillin resistant

ABSTRACT

Objective: The objective of the study is to evaluate the ability of standard vancomycin dosing strategies actually recommended to attain the pharmacodynamic target of an area under the curve of vancomycin serum concentration versus time from 0 to 24 hours (AUC_{24h}) to minimum inhibitory concentration (MIC) ratio greater than 400:1 for patients with a suspected or documented methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia by individual analysis and Monte Carlo simulation.

Material and methods: The study included all patients admitted with suspected or proven MRSA infection during the years 2007-2008, and who were initially treated with vancomycin at a dose of 30 mg/kg/day, and underwent pharmacokinetic monitoring. The area under the curve of vancomycin serum concentration versus time from 0 to 24 hours (AUC_{24h}) was calculated as daily dose/clearance total (D_{24h}/CL). Additionally, we studied 45 isolates of MRSA obtained from blood cultures in the period 2007-2008. The MIC to vancomycin was determined using Epsilon-test[®]. The PK-PD parameter calculated was AUC_{24h}/MIC . Microsoft Excel was used to perform a 10.000 subject Monte Carlo simulation. An $AUC_{24h}/MIC \geq 400$ was assumed as the target attainment.

Correspondencia:
José A. Lepe
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Tel: + 34 954013203;
correo-e: jalepe@cica.es

Results: In the individual study, the percentage of patients with $AUC_{24h}/MIC_{50/90} \geq 400$ was 50%. The probability (%) of attaining AUC_{24h}/MIC ratio values ≥ 400 by Monte Carlo simulation was of 66%. The vancomycin MIC value from which the scenario would have to wait a suboptimal treatment (target <90%) was >1 mg/L.

Discussion: This study shows that in the population studied to achieve a vancomycin $AUC_{24h}/MIC \geq 400$ is not always attained with the standard dose. Therefore, one would expect a high probability of suboptimal vancomycin AUC_{24h}/MIC ratios for patients infected with organisms with vancomycin MICs of >1 mg/L treated with doses of 30 mg/kg/day.

Keywords: vancomycin, Monte Carlo, MRSA, pharmacokinetics, AUC/MIC.

INTRODUCCIÓN

En la infección grave por *S. aureus*, conseguir concentraciones de vancomicina libre en suero de 4-5 veces la CMI o un cociente área bajo la curva concentración vs CMI (ABC/CMI) superior a 400 se considera óptimo para la erradicación bacteriana y el consiguiente éxito clínico¹. Es decir, plantear y obtener un objetivo ABC/CMI como estrategia de tratamiento es importante y puede afectar al resultado clínico. Por otro lado, recientes estudios muestran que CMI altas a vancomicina dentro del margen de sensibilidad pueden relacionarse con baja eficacia del tratamiento frente a infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). De hecho, existen estudios clínicos que indican que la CMI del glucopéptido tiene un impacto real sobre el resultado del tratamiento en el paciente^{2,3}.

En 2008 las dos guías publicadas en España para el tratamiento de las infecciones por SARM, tienen en cuenta el valor de la CMI a vancomicina como indicación de cambio a otro antibiótico, asociación o monitorización de niveles^{4,5}. Sin embargo otras guías europeas no tienen en cuenta el valor de CMI a la hora de seleccionar el tratamiento⁶.

Pero, estas recomendaciones son muy genéricas ya que no tienen en cuenta el estatus fisiopatológico del paciente, el cual influye de manera importante en la farmacocinética del antibiótico⁷ con independencia de valor de CMI.

En base a lo anterior nos planteamos valorar en nuestros enfermos la oportunidad de estas recomendaciones. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de la actual estrategia de dosificación de vancomicina de obtener un objetivo farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de área bajo la curva vs CMI mayor de 400 en pacientes ingresados en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío con sospecha o bacteriemia documentada por SARM mediante análisis individual de los pacientes y simulación de Monte Carlo.

MATERIAL Y METODOS

1. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

El estudio incluyó a todos los pacientes ingresados en el

Hospital Universitario Virgen del Rocío con sospecha o bacteriemia documentada por SARM durante los años 2007-2008, y que inicialmente fueron tratados con una dosis de vancomicina de 30 mg/kg/día, y que además fueron sometidos a monitorización farmacocinética. Los pacientes fueron incluidos si su edad eran igual o superior a 16 años. Los criterios de exclusión consistieron, en un aclaramiento de creatinina estimado menor de 50 ml/minuto, hemodiálisis concomitante o gestación.

2. Determinación de la CMI a vancomicina en aislados clínicos de SARM.

Se estudiaron 45 aislados SARM obtenidos de hemocultivos pertenecientes a pacientes individuales atendidos en el periodo 2007-2008. La CMI a vancomicina se determinó usando Epsilon-test® (AB biodisk, Biomerieux, France) de acuerdo a las instrucciones de fabricante y usando una cepa de referencia de *S. aureus* ATCC 29213 a efectos de control de calidad. La CMI modal fue determinada como CMI_{50} y CMI_{90} y el porcentaje de sensibilidad se calculó en base a los criterios interpretativos establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2009).

3. Análisis farmacocinético-farmacodinámico.

Al menos, dos niveles valle de vancomicina administrada en infusión intermitente de 30 mg/kg/día fueron determinados en estado estacionario para cada paciente tras cuatro dosis del antibiótico. Las concentraciones de vancomicina en suero se estudiaron por un inmunoensayo de polarización de fluorescencia (TDx; Abbott Diagnostics). El análisis farmacocinético se realizó asumiendo modelo lineal bi-compartimental. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron usando un modelo bayesiano mediante el programa informático PKS® (PKS, Abbottbase Pharmacokinetic System, versión 1.10, Abbott Diagnostics Division, Irving, TX, USA) estimándose los siguientes parámetros: niveles plasmáticos pico, medio y valle en cada paciente, aclaramiento total de vancomicina (CL) y volumen aparente de distribución (Vd). El ABC_{24h} fue calculado como dosis diaria/aclaramiento total (D_{24h}/CL). Para el cálculo del cociente individual ABC_{24h}/CMI se empleó el valor de $CMI_{50/90}$.

4. Simulación de Monte Carlo

Se realizó una simulación de Monte Carlo sobre 10.000 individuos para vancomicina mediante una aplicación construida en el programa Microsoft Excel usando la siguiente ecuación $FC/FD: ABC_{0-24h}/CMI$, donde ABC_{0-24h} fue el área bajo la curva concentración en suero vs tiempo 0-24 horas (mg·h/L) y que fue calculada como dosis diaria/aclaramiento total (D_{24h}/CL). Se asumió que todos los parámetros FC en la población se distribuían de forma log-normal y los valores CMI se fijaron a valores entre 0,38 y 6 mg/L. Los parámetros farmacocinéticos incluidos en el modelo fueron obtenidos del estudio de pacientes arriba indicado, usando el valor medio y su coeficiente de variación (CV). Así mismo, los parámetros farmacodinámicos incluidos derivaron del estudio de CMI a vancomicina realizado en nuestro hospital indicado en el apartado 2. Se asumió como objetivo un ABC_{24h}/CMI de 400.

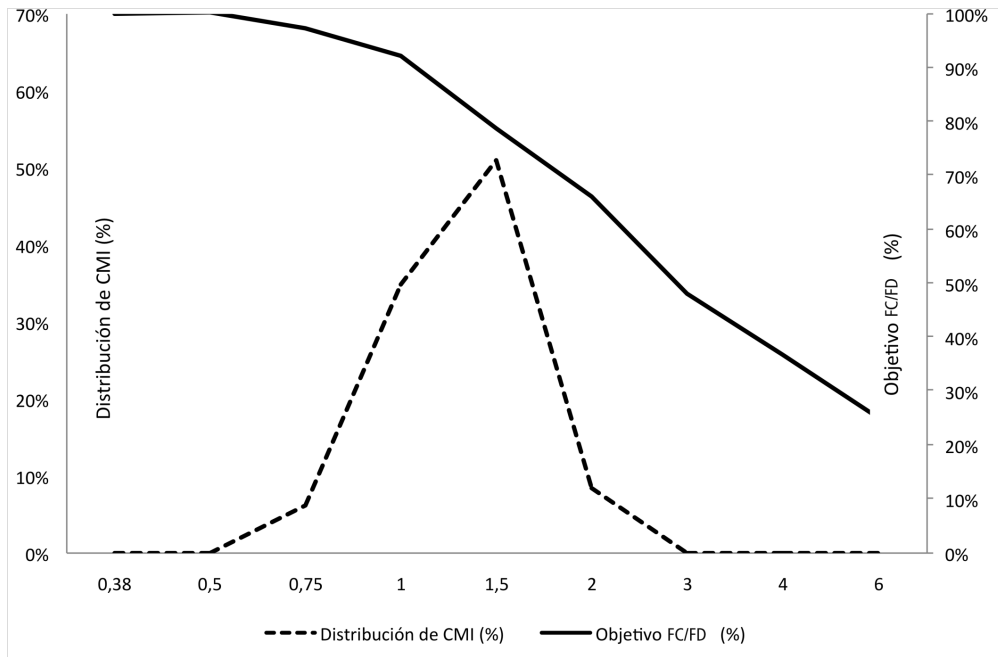


Figura 1

Distribución de los valores de CMI a vancomicina en los aislados vs % de consecución del objetivo FC/FD.

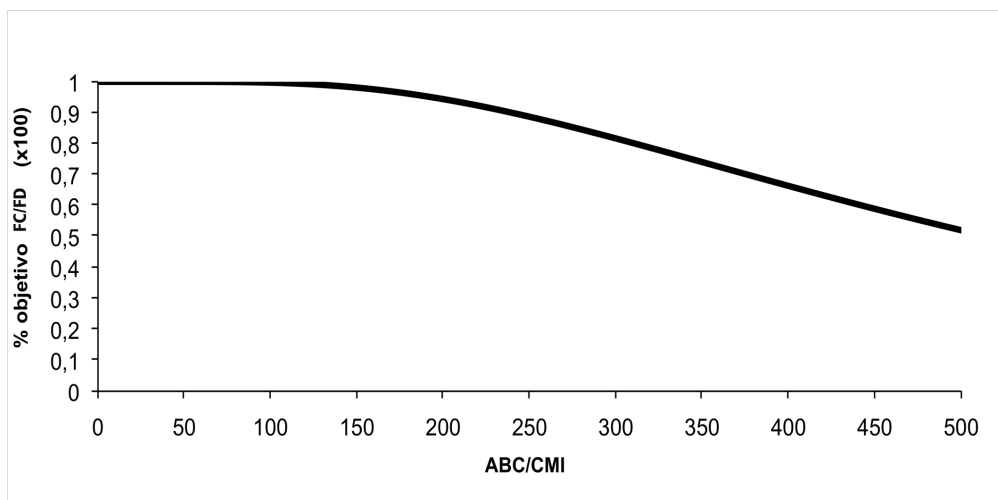


Figura 2

Probabilidad (%) de obtención del objetivo ABC_{24h}/CMI por simulación de Monte Carlo

RESULTADOS

Las principales características demográficas de la población seleccionada (23 mujeres y 23 hombres) fueron: edad media 62 años (rango 16 a 88 años), peso medio 70 Kg (coeficiente de variación 18,8%), altura media 159,86 cm (CV 17,37%).

Los valores modales de CMI a vancomicina de los aislamientos invasivos fueron: CMI_{50/90}: 1,5/1,5 mg/L, rango: 0,75-2 mg/L, siendo todos los aislamientos categorizados como sensibles según los criterios interpretativos del CLSI (2009) (figura 1).

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en la población estudiada fueron: volumen de distribución 0,21 L/Kg (CV 2,27%), aclaramiento 0,05 L/Kg/h (CV 53,15%). El porcentaje de pacientes con un cociente individual ABC_{24h}/CMI_{50/90} ≥ 400 fue del 50%.

La probabilidad (%) de obtener un cociente ABC_{24h}/CMI ≥ 400 por simulación de Monte Carlo en la población estudiada fue del 66% (figura 2). El valor de CMI a vancomicina a partir del cual se podría inferir un escenario subóptimo de tratamiento (objetivo <90%) fue de >1 mg/L. En contraposición, si consideráramos un valor de CMI a vancomicina ≤1 mg/L, el porcentaje de pacientes donde el escenario de tratamiento se podría considerar subóptimo era <10% (figura 1).

DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto que en la población objeto de estudio la consecución de un ABC_{24h}/CMI_{50/90} para vancomicina ≥ 400 no siempre es posible la dosis estándar. En base al análisis FC/FD individual, sólo el 50% de los pacientes inicialmente tratados con una dosis de 30 mg/Kg/día de vancomicina alcanzaban los niveles FC/FD definidos como objetivo. Por otra parte, este estudio también tiene en consideración la variabilidad farmacocinética y de la sensibilidad antibiótica a la hora de evaluar el tratamiento con vancomicina. Los resultados de la simulación de Monte Carlo muestran que una dosis estándar de 30 mg/Kg/día tiene una probabilidad del 66% de obtener el objetivo FC/FD considerado como apropiado. Puesto que la variabilidad FC/FD se tiene en cuenta en el análisis de riesgo de tratamiento inapropiado, la simulación de Monte Carlo nos daría información de lo que sería probable, mientras que el estudio individual de los pacientes de lo posible. La integración de los resultados obtenidos en el estudio individual de los pacientes con la simulación de Monte Carlo deja claro que el tratamiento con dosis estándar de vancomicina es inapropiado en un porcentaje significativo de nuestros casos, un aspecto ya descrito por otros autores en otras circunstancias o desde otros diseños⁸.

En base a los anterior, emergen dos aspectos importantes a considerar: ante todo, la amplia variación interindividual en la farmacocinética de vancomicina, aspecto descrito previamente en otros estudios donde el estatus fisiopatológico de los pacientes tiene una significativa influencia sobre el aclaramiento del antibiótico⁷ y que debería ser tenido en cuenta a la

hora del planteamiento del tratamiento. Segundo, los valores altos de CMI dentro del rango de sensibilidad en las cepas de SARM provenientes de episodios de bacteriemia. Aunque, el método E-test usado para la determinación de la CMI parece arrojar valores mas altos que el método de microdilución recomendado como referencia por el CLSI⁹, muchos autores han encontrado que usando el método E-test existe correlación entre el valor de CMI y el resultado del tratamiento en las infecciones por SARM en términos de retraso en la erradicación bacteriológica o mortalidad^{2,3}. Aunque una CMI a vancomicina ≤2 mg/L, de acuerdo a los criterios interpretativos del CLSI, es el valor considerado rutinariamente en los laboratorios de microbiología clínica para determinar la sensibilidad de los aislamientos de *S. aureus* a vancomicina, la clasificación como "sensible" podría no predecir la eficacia terapéutica. De hecho, basado en los resultados de la simulación de Monte Carlo, nuestros aislados de SARM con CMI por encima de 1 mg/L tienen una baja probabilidad de ser exitosamente tratados con dosis estándar de vancomicina. Por lo tanto, el valor de CMI a vancomicina debería ser incluido en el análisis FC/FD con independencia de su interpretación a la hora de ajustar la dosis individual en los pacientes con bacteriemia.

En conclusión, sobre la base a los resultados de este estudio, se podría esperar una alta probabilidad de obtener cocientes ABC_{24h}/CMI para vancomicina en pacientes infectados con microorganismos con CMI >1 mg/L y que son tratados con dosis de vancomicina de 30 mg/kg/día. La exposición a dosis inapropiadas podría suponer un importante problema clínico que podría ser resuelto realizando una monitorización individual de los niveles séricos de vancomicina en los pacientes bacteriémicos o mediante el uso de antibióticos alternativos si el paciente no responde apropiadamente al antibiótico, estos aspectos han sido considerados recientemente¹⁰. En consecuencia, este estudio apoya las recomendaciones de las guías españolas acerca del manejo de los pacientes con bacteriemia por SARM con CMI a vancomicina > 1 mg/L, aunque estudios clínicos serían convenientes para avalar definitivamente las conclusiones de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis 2006; 42 (Suppl 1): 35-9.
2. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46: 193-200.
3. Lodise TP, Graves J, Evans A, E. Graffunder, Helmecke M, Lomaestro BM et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3315-20.
4. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Álvarez-Ilerma F et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter 2008; 21: 234-58.
5. Gudíol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B; Miró JM

- et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 105-15.
6. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 849-61.
 7. del Mar Fernández de Gatta, Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 279-85.
 8. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest* 2006; 130: 947-55.
 9. Prakash V, Lewis JS 2nd, Jorgensen JH. Vancomycin MICs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates differ based upon the susceptibility test method used. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 452-8.
 10. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M 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.