



Dissertação de Mestrado

Avaliação de Tecnologia em Saúde: fatores associados ao nível sérico de vancomicina e impacto do ajuste de dose sobre o prognóstico de pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Juliana da Silva Oliveira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. Adj. Carlos Magno C. B. Fortaleza

Botucatu, agosto de 2016

Juliana da Silva Oliveira

Avaliação de Tecnologia em Saúde: fatores associados ao nível sérico de vancomicina e impacto do ajuste de dose sobre o prognóstico de pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do grau de mestre.

Orientador:
Prof. Adj. Carlos Magno C. B. Fortaleza

Botucatu, agosto de 2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Oliveira, Juliana da Silva.

Avaliação de tecnologia em saúde : fatores associados ao nível sérico de vancomicina e impacto do ajuste de dose sobre o prognóstico de pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. / Juliana da Silva Oliveira. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Capes: 40101096

1. Farmacocinética. 2. Vancomicina. 3. Prognóstico.
4. Medicina tropical.

Palavras-chave: Farmacocinética; Farmacodinâmica;
Prognóstico; Vancomicina.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO.....5

REVISÃO DE LITERATURA..... 5

REFERÊNCIAS 11

OBJETIVOS..... 15

ARTIGO 16

APÊNDICE.....25

RESUMO

Objetivos: Questionamentos têm sido lançados sobre a eficácia das formulações genéricas de vancomicina, empregadas com frequência nos países em desenvolvimento. No entanto, a grande disponibilidade de testes para monitorar a concentração de vancomicina no soro tornou possível ajustar as doses, a fim de melhorar os resultados. Nosso estudo teve como objetivo descrever os padrões de prescrição e monitorização de dose sérica de vancomicina genérica em um hospital brasileiro. Estávamos especialmente interessados no impacto desses parâmetros sobre o prognóstico de pacientes.

Métodos: Uma coorte retrospectiva de 513 pacientes adultos que foram tratados com vancomicina em 2014 foi estudada. Desfechos de interesse foram: (a) atingir concentrações séricas mínimas sub-ótimas na primeira ocasião de monitoramento e (b) morte dentro de 30 dias da introdução vancomicina. A análise multivariada (regressão logística e de Cox) foi aplicada.

Resultados: Menos de 25% dos indivíduos alcançaram concentração sérica mínima ótima (15-20 mg/L), mesmo depois de cinco testes e ajustes posológicos. No entanto, a soma dos indivíduos que apresentaram concentrações ideais e altas foi predominante em cada teste. Doença renal (OR = 4,86, IC95% = 2,05-11,53, P <0,001) e dose diária (OR para mg/kg = 1,04, IC95% = 1,01-1,07, P = 0,01) foram positivamente associada com níveis mais elevados de vancomicina. Além disso, indivíduos mais jovens eram menos propensos a apresentar baixa concentração sérica. Na análise de sobrevivência, as concentrações ideais foram associadas com melhores desfechos, mas apenas aqueles com níveis elevados apresentaram aumento significativo do risco (HR = 1,80, IC95% = 1,05-3,07, P = 0,03).

Conclusão: Os resultados alertam para riscos de toxicidade com altas concentrações de vancomicina. O ajuste fino da posologia (por exemplo, com infusão contínua) pode contribuir para melhorar a segurança e eficácia.

Palavras-chave: vancomicina, farmacocinética, farmacodinâmica, prognóstico.

ABSTRACT

Objectives: Concerns have been raised about generic formulations of vancomycin – especially in developing countries – but the wide availability of tests for monitoring serum vancomycin concentration made it possible to adjust doses in order to improve outcomes. We aimed at describing patterns of generic vancomycin prescription and monitoring in a Brazilian hospital and their impact on outcomes.

Methods: A cohort of 513 adult patients who were treated with vancomycin in year 2014 was retrospectively studied. Outcomes of interest were achieving suboptimal serum trough concentrations in the first serum monitoring and death within 30 days of vancomycin introduction. Multivariable analysis (logistic and Cox regression was applied)

Results: Less than 25% of subjects achieved optimal (15-20 mg/L) trough concentrations, even after five tests and dosing adjustments. However, the sum of subjects presenting optimal and high concentrations was predominant in each and every test. Renal disease (OR=4.86, 95%CI=2.05-11.53, P<0.001) and daily dosing (OR for mg/kg =1.04, IC95%=1.01-1.07, P=0.01) were positively associated with higher vancomycin levels. Additionally, younger subjects were less likely to present lower serum concentration. In survival analysis, optimal concentrations were associated with better outcomes, but only those with high levels presented significantly increased risk (HR=1.80, 95%CI=1.05-3.07, P=0.03).

Conclusion: Our results warn about risks of toxicity with high concentrations of vancomycin. Fine adjustment of posology (e.g., with continuous infusion) may contribute to improve safety and efficacy.

Key-words: vancomycin, pharmacokinetics/pharmacodynamics, outcome.

INTRODUÇÃO

REVISÃO DE LITERATURA

A história dos antimicrobianos envolve acaso e planejamento, entusiasmo e decepção.^{1,2} Um longo caminho percorrido entre o dia em que Alexander Fleming percebeu a inibição do crescimento bacteriano em volta de uma colônia de fungos³ e o momento em que percebeu-se que as bactérias desenvolvem resistência em velocidade muito superior à capacidade humana de criar novos antibióticos.⁴ Nesse caminho, foram desenvolvidas estratégias para retardar o desenvolvimento de resistência e/ou otimizar a atividade desses agentes anti-infecciosos, entre elas o controle educativo/restritivo do seu uso (*antimicrobial stewardship*) e estratégias baseadas em farmacocinética/farmacodinâmica (conhecidas pela sigla em inglês, PK/PD).^{5,6}

Nenhum antimicrobiano exemplifica tão bem os caminhos e descaminhos da terapia anti-infecciosa quanto à vancomicina. O fato de que estejamos discutindo a conveniência e os parâmetros adequados para seu uso mais de 60 anos após sua descoberta é uma prova da complexidade peculiar desses agentes.⁷ Para compreender os atuais dilemas envolvendo a vancomicina, é conveniente recordarmos sua história.

Na década de 1950 a identificação de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina (*Penicillin resistant S. aureus*, PRSA), especialmente relacionados a infecções adquiridas em pós-operatório, gerou ansiedade e busca por agentes terapêuticos alternativos à já famosa “bala mágica” de Alexander Fleming.⁸ Procuravam-se novos antibióticos com atividade contra este patógeno. Em 1952, foi identificado um composto (composto 05865), produzido pelo actinomiceto *Streptomyces orientalis*, que se mantinha ativo contra PRSA. Em 1958, após testes clínicos e na ausência de terapia alternativa, o composto, então denominado como vancomicina, foi aprovado pelo órgão regulatório norte americano, *Food and Drug Administration* (FDA).⁹

Essa droga pertence à classe dos glicopeptídeos. Tem como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular. Seu mecanismo de ação envolve a ligação a terminais D-alanil-D-alanina (geralmente designados como D-Ala-D-Ala) dos precursores de peptidoglicanos. Esses terminais são responsáveis pela ligação entre as diferentes unidades

precursoras para formar a parede, em uma reação conhecida como “transpeptidação”, catalisada por enzima conhecida como “proteína ligadora de penicilina” (Penicillin-binding protein, PBP).¹⁰ Portanto, de certo modo a atividade dos glicopeptídeos assemelha-se à dos antibióticos beta-lactâmicos. A diferença é que, enquanto aqueles inibem a formação dos peptidoglicanos agindo sobre a PBP, a vancomicina o faz ao se ligar à terminação D-Ala-D-Ala. O bloqueio da síntese do peptideoglicano confere o sinergismo da vancomicina com gentamicina, pois facilita a entrada do aminoglicosídeo na célula (*in vitro*). É, portanto, teoricamente possível que a destruição da parede amplie a suscetibilidade de cocos Gram-positivos aos aminoglicosídeos.¹¹

Em tempo, é importante salientar que a atividade de vancomicina é restrita a bactérias Gram-positivas, pois ela tem dificuldade em penetrar na membrana externa de Gram-negativos. No entanto, estudos recentes têm sugerido que a destruição dessa membrana pelas polimixinas pode tornar bacilos Gram-negativos (BGN) suscetíveis à vancomicina. Além da demonstração *in vitro*, há pequena evidência epidemiológica para sinergismo entre vancomicina e poliximinas.^{12,13}

Este antibiótico tem posição estratégica no tratamento parenteral de infecções por cocos Gram-positivos multidroga-resistentes, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA).⁷

Também tem ação contra *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*, espécies de *Clostridium*, difteróides, *Listeria monocitogenes*, Actinomicéos e espécies de *Lactobacillus*. A atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *S. bovis*, *Enterococcus* e *Streptococcus viridans* pode ser melhorada com a combinação de vancomicina a um aminoglicosídeo.^{7,9,11}

Entretanto, nos últimos anos, isolados de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (*vancomycin intermediary-susceptible S. aureus*, VISA) ou mesmo resistentes a esse antibiótico (*vancomycin-resistant S. aureus*, VRSA) têm sido identificados.¹⁴ Esses achados tem levantado questionamentos sobre a persistência da utilidade da vancomicina nos dias de hoje. Embora a infecção por estes organismos seja pouco frequente, existe o receio de que estes organismos tornem-se mais prevalentes se a pressão de exposição à vancomicina permanecer.¹⁵⁻¹⁷

Em 2006, o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) reduziu os limites de susceptibilidade e resistência para a CIM (Concentração inibitória mínima) da vancomicina de ≤ 4 para ≤ 2 mg/L como "suscetível", de 8-16 para 4-8 mg/L para

"intermediário", e de ≥ 32 para ≥ 16 mg/L como "resistente". Apesar da mudança de pontos para suscetibilidade e resistência, houve a sugestão de que os pacientes com isolados de *S. aureus* com CIMs de vancomicina de 1-2 mg/L seriam menos suscetíveis ao tratamento com vancomicina. Estudos têm sugerido que níveis séricos de vancomicina < 10 mg/L podem prever a falha terapêutica e a seleção de VISA ou VRSA.¹⁸⁻²⁰

Em relação à distribuição nos tecidos, vancomicina penetra na maioria dos tecidos, embora as concentrações obtidas sejam variáveis e dependentes da inflamação presente. Um estudo que verificou a penetração de vancomicina no líquido, evidenciou que a concentração do antibiótico era maior nos tecidos de pacientes que tinham inflamação nas meninges.^{21,22}

A penetração da vancomicina no tecido pulmonar é variável. Foi investigada a penetração de vancomicina no tecido pulmonar de 36 pacientes submetidos à lobectomia parcial. Após administração de 1 g de vancomicina, as concentrações variaram de 0 a 12,2 mg/L, com uma concentração média de 2,8 mg/L e penetração de 41%.²³ De fato, a baixa concentração de vancomicina no fluido epitelial tem sido utilizada como argumento teórico para a suposta superioridade outros medicamentos antiestafilocócicos, como a linezolida.²⁴

Em relação a esse ponto, é interessante salientar que agentes antiestafilocócicos com ação contra MRSA - tais como a própria linezolida, a daptomicina e as cefalosporinas de quinta geração - não conseguiram estabelecer claramente sua superioridade em relação à vancomicina. Um recente ensaio clínico sugeriu melhor performance da linezolida no tratamento de pneumonias por MRSA²⁴, mas esse achado não foi corroborado em revisão sistemática realizada posteriormente.²⁵ Parece, no entanto, haver discreta superioridade dessa droga nas infecções de pele e partes moles.²⁶ Quanto à daptomicina e às cefalosporinas de quinta geração, estas foram comparadas à vancomicina apenas em estudos de não-inferioridade.^{27,28}

A versatilidade da vancomicina talvez seja a principal razão de sua manutenção no arsenal terapêutico moderno.²⁹ Contudo, poucos antimicrobianos suscitaram tanta controvérsia ao longo dos anos quanto esse.³⁰ Seu uso tem sido alvo de diversos questionamentos, a ponto de uma polêmica publicada em 2007 na revista *Clinical Infectious Diseases* discutir se esse medicamento está ou não obsoleto.^{31,32}

Os principais pontos polêmicos sobre a vancomicina dizem respeito a sua eficácia e segurança. Quanto à eficácia, há evidência de que, para infecções por cocos Gram-positivos multidroga-sensíveis, sua performance é inferior à da oxacilina e das cefalosporinas.^{33,34} Esse achado é de pouco uso na discussão do tratamento do MRSA, que é

resistente a quase todos os beta-lactâmicos.³⁰ Sobre comparações com drogas mais recentes, como a linezolida, a daptomicina e a ceftarolina, já referimos acima o quanto os achados são conflitantes.³⁵⁻³⁷ Em relação à segurança, ênfase tem sido dada ao principal efeito colateral da medicação, a nefrotoxicidade.^{38,39}

Estudo retrospectivo recente evidenciou desfechos de lesão renal aguda e mortalidade de pacientes cujos níveis séricos de vancomicina eram superiores a 20mg/l, tendo este dado como preditor independente.⁴⁰ Outro estudo que revisou 12 artigos relacionados à vancomicina e nefrotoxicidade, concluiu que níveis elevados de vancocinemia estão associados a maior risco de nefrotoxicidade, mas ocorrem principalmente em pacientes com condições predisponentes que recebem tratamento prolongado e em conjunto com demais medicamentos nefrotóxicos.⁴¹

Ainda em relação à segurança, reações adversas comuns como febre, rash cutâneo e tremores podem estar relacionadas ao tempo de infusão e diluição do antibiótico.⁴² Recomenda-se que a diluição não seja inferior a cinco miligramas de vancomicina por um mililitro de soro fisiológico. Quando a vancomicina é administrada em infusão rápida (mais do que 500mg em tempo inferior a 30 minutos), o paciente pode apresentar a *Red Man Syndrome* (*Síndrome do Homem Vermelho*), quando o paciente manifesta prurido, eritema e angioedema de face, pescoço e dorso, por liberação de histamina.⁴³

Uma polêmica adicional refere-se a estudo que questionou se as formulações genéricas da vancomicina determinam padrões farmacocinéticos semelhantes ao composto original.⁴⁴ Como é de se esperar, esta controvérsia é permeada por uma série de conflitos de interesse relacionados à indústria farmacêutica (e declarados ao final do artigo em questão).

A despeito das polêmicas, o uso da vancomicina sofreu novo impulso em 1999, quando essas normas foram o produto de extensa reavaliação das recomendações vigentes, tendo por foco a terapia do MRSA. Resumidamente, o documento estabeleceu como parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico de eficácia da vancomicina o valor da divisão da área sob a curva (*área under curve*, AUC) pela concentração inibitória mínima (*minimum inhibitory concentration*, MIC).⁴⁴ Com base em estudos de experimentação animal e clínicos, determinou-se que a atividade ótima se dá com o valor de AUC/MIC igual ou maior a 400. Identificou-se que esse valor é atingido quando níveis séricos de vancomicina (vancocinemia) no “vale” (ou seja, no momento em que o medicamento se encontra em menor concentração) estão entre 15 e 20mg/L. Orientou-se a realização da monitorização quando a vancominemia atinge o estado de equilíbrio (*steady state*), ou seja, após um mínimo de três doses (infundidas por via endovenosa de 12 em 12 horas). Para garantir o estado de “vale”, a coleta deve ser

realizada imediatamente antes da administração de qualquer dose a partir da terceira (**Figura 1**). Em caso de vancocinemia inferior aos valores desejados, orientou-se aumentar a dose infundida. Já quando a dosagem se revela muito elevada (especialmente acima de 30mg/L, associada a risco de toxicidade renal), o ajuste se dá em sentido contrário.^{38,39,40}

O documento foi intensamente influente e conferiu em definitivo à vancomicina o *status* de único antimicrobiano com recomendações posológicas seguras e baseadas em farmacocinética e farmacodinâmica. É desnecessário dizer que a norma favoreceu o retorno da vancomicina ao grupo dos antimicrobianos de excelência na prática clínica.³¹ Também foi alterado o parâmetro estático de posologia para adultos (1g EV 12/12h) para uma recomendação inicial por peso (25mg/kg em primeira dose, 15-25mg/kg 12/12h posteriormente) e ajuste posterior a critério da vancocinemia.⁴³ Diversos estudos foram efetuados para identificar a eficácia desses parâmetros em populações e situações especiais.⁴⁵⁻⁴⁸ Uma meta-análise identificou benefícios do ajuste de dose com base em monitorização dos níveis séricos.⁴⁹ Em uma nova etapa de pesquisa, foi analisada a adesão a essa recomendação em hospitais norte-americanos.⁴⁹ Além disso, a norma contribuiu para a revalorização do papel dos farmacêuticos hospitalares na determinação de posologia e monitorização de eventos adversos.⁵⁰⁻⁵²

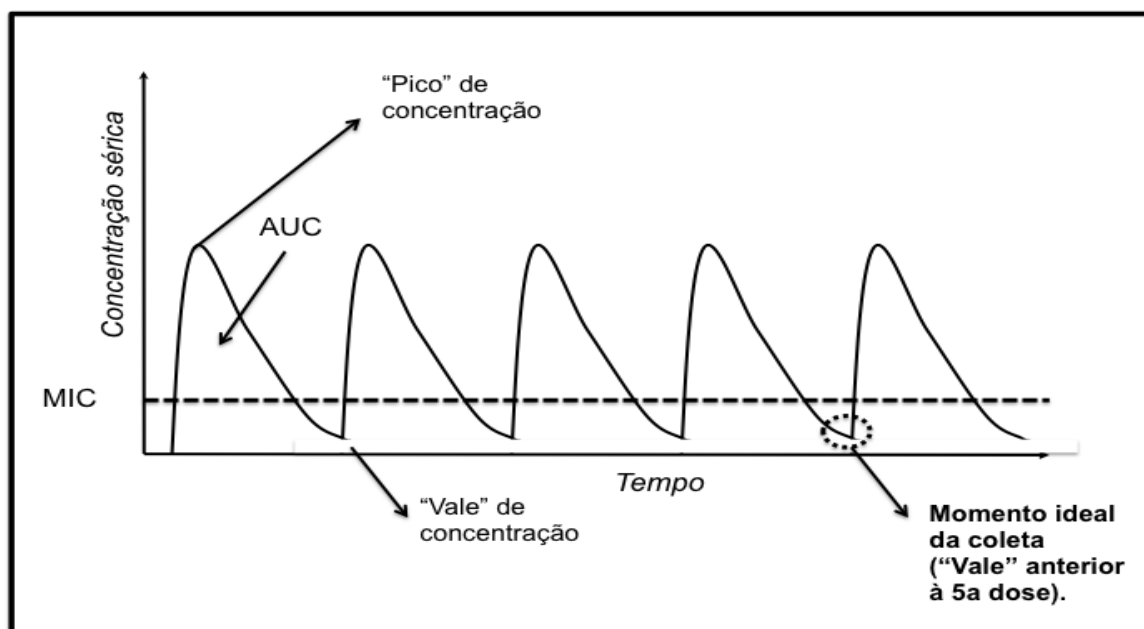


Figura 1. Padrões farmacocinéticos da vancomicina com repetidas infusões endovenosas. Segundo a recomendação AHSP/IDSA/SIDP⁴³, o valor da área sob a curva (AUC) dividida pela concentração inibitória mínima (MIC) deve maior ou igual a 400. Valores de vancocinemia (coletada em vale após um mínimo de três doses infundidas) entre 15 e 20mg/L garantem esse patamar, sem toxicidade significativa.

No Brasil, são comercializadas diversas formulações da vancomicina. Dada a disponibilidade de monitorização de dose sérica, há espaço para avaliação da farmacocinética dessas formulações. Em nível local (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, HCFMB), a Comissão de Controle de Infecção Relacionada à Assistência em Saúde (CCIRAS) recomenda desde 2010 o ajuste de dose por monitorização de “vale”, conforme o documento AHSP/IDSA/SIDP.⁴³ Durante a monitorização, percebemos que vários pacientes não atingem de imediato a vancocinemia desejada, sendo necessária adequação da dose de infusão. Esse fato pode se dever à formulação (ou lote) utilizada(o), a características individuais, comorbidades (incluindo função renal) e/ou interação com outros fármacos. Nosso estudo se propõe a avaliar a influência desses fatores sobre a vancocinemia em pacientes internados no HCFMB em tratamento para infecções presumidas ou confirmadas pelo MRSA. Também desejamos investigar a relação entre eficácia do ajuste e prognóstico desses pacientes.

Nosso projeto se insere, portanto, na vasta área da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), definida como “um campo multidisciplinar de análise de políticas, que estuda as implicações clínicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, difusão e uso da tecnologia em saúde”.^{53,54} Pretendemos contribuir para um melhor conhecimento da aplicação de uma norma clínica (o ajuste de dose da vancomicina) baseada em um procedimento laboratorial (a dosagem de vancocinemia) em um hospital de ensino vinculado ao Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Eagle H, Saz AK. Antibiotics. *Annu Rev Microbiol.* 1955;9:173-226.
2. Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29:630-6.
3. Flemming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillin, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exper Pathol.* 1929;10:226-36.
4. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1-12.
5. Hamilton KW, Gerber JS, Moehring R, Anderson DJ, Calderwood MS, Han JH, et al. Point-of-prescription interventions to improve antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1252-8.
6. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:136-53.
7. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 Suppl 1:S5–S12.
8. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis.* 2001;7:178-82.
9. Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2006;42Suppl 1:S51-7.
10. Koyama N, Inokoshi J, Tomoda H. Anti-infectious agents against MRSA. *Molecules.* 2012;18:204-24.
11. Mulazimoglu L, Drenning SD, Muder RR. Vancomycin-gentamicin synergism revisited: effect of gentamicin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:1534-5.
12. Gordon NC, Png K, Wareham DW. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:5316-22.
13. Ceccarelli G, Oliva A, d'Ettorre G, D'Abramo A, Caresta E, Barbara CS, et al. The role of vancomycin in addition with colistin and meropenem against colistin-sensitive multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* causing severe infections in a Paediatric Intensive Care Unit. *BMC Infect Dis.* 2015;15:393.
14. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2014;124:2836-40.

15. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2004;39:539–45.
16. Moore MR, Perdreau-Remington F, Chambers HF. Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a patient with endocarditis and in the rabbit model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1262–6.
17. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:3039–47.
18. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1208–15.
19. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2398–402.
20. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *ArchIntern Med*. 2006;166:2138–44.
21. Cooper GL, Given DB. Pharmacokinetics of vancomycin. In: *Vancomycin: a comprehensive review of 30 years clinical experience*. San Diego: Park Row Publishers; 1986. p. 23–38.
22. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1356-8.
23. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:865–9.
24. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:621-9.
25. Wang Y, Zou Y, Xie J, Wang T, Zheng X, He H, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:107-15.
26. Yue J, Dong BR, Yang M, Chen X, Wu T, Liu GJ. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD008056.
27. Vilhena C, Bettencourt A. Daptomycin: a review of properties, clinical use, drug delivery and resistance. *Mini Rev Med Chem*. 2012;12:202-9.

28. Frampton JE. Ceftarolinefosamil: a review of its use in the treatment of complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Drugs*. 2013;73:1067-94.
29. Rybak MJ, Rotschafer JC, Rodvold KA. Vancomycin: over 50 years later and still a work in progress. *Pharmacotherapy*. 2013;33:1253-5.
30. Anstead GM, Cadena J, Javeri H. Treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. *Methods Mol Biol*. 2014;1085:259-309.
31. Mohr JF, Murray BE. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1536-42.
32. Deresinski S. Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus*--an antibiotic enters obsolescence. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1543-8.
33. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:192-7.
34. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2011;11:279.
35. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3:e003912.
36. Weston A, Golan Y, Holcroft C, Snyderman DR. The efficacy of daptomycin vs. vancomycin for MRSA bloodstream infection in patients with impaired renal function. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1533-9.
37. File TM Jr, Wilcox MH, Stein GE. Summary of ceftarolinefosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis*. 2012;55Suppl 3:S173-80.
38. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1243-55.
39. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *J Pharm Pract*. 2014;27:545-53.
40. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. *Crit Care Med*. 2014;42:2527-36.
41. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med*. 2010;123:182.e1-7.

42. Darco W, Medicis JJ, Smith A. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *2003*;23:643-50.
43. 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.
44. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3271-9.
45. Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child*. 2013;98:449-53.
46. Oh SJ, Hong KS, Lee EJ, Choi HJ, Kong KA, Lee M, et al. Assessment of therapeutic drug monitoring of vancomycin in elderly patients according to new guidelines. *Ann Lab Med*. 2014;34:1-6.
47. Ghehi MT, Rezaee S, Hayatshahi A, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi M, et al. Vancomycin Pharmacokinetic Parameters in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7:1-9.
48. Zhang M, Dresser L, Battistella M. An update on vancomycin dosing and monitoring practices in hemodialysis patients. *CANNT J*. 2013;23:25-7.
49. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e77169.
50. Davis SL, Scheetz MH, Bosso JA, Goff DA, Rybak MJ. Adherence to the 2009 consensus guidelines for vancomycin dosing and monitoring practices: a cross-sectional survey of U.S. hospitals. *Pharmacotherapy*. 2013;33:1256-63.
51. Jurado LV, Steelman JD. The role of the pharmacist in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*. 2013;36:407-14.
52. Lobo MG, Pinheiro SM, Castro JG, Momenté VG, Pranchevicius MC. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:5.
53. Goodman CS. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2014 [cited 2014 Apr 6] Available from: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf.
54. Ministério da Saúde (BR). Avaliação de tecnologias em saúde. Ferramentas para gestão do SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [acesso 6 Abr 2014]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf

OBJETIVOS

-Descrever padrões de prescrição de vancomicina para pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

-Identificar fatores preditores para obtenção de níveis séricos inadequados da vancomicina nos pacientes do estudo.

-Analisar o impacto da adequação dos níveis séricos da vancomicina sobre a mortalidade precoce de pacientes.

ARTIGO

Redigido nas normas e submetido ao
International Journal of Infectious Diseases.

Title Page

Short Communication

Title:

Patterns of prescription and monitoring of generic vancomycin in a teaching hospital in Brazil: the challenge of improving outcomes in a developing world setting.

Authors' names:

Juliana da Silva Oliveira^{a,b}

João Guilherme Carvalho de Oliveira Santos^a

Fernanda Maria Alves Lima^b

Raquel Franco Zambom^b

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza^{a,b}

^aDepartment of Tropical Diseases, Faculdade de Medicina de Botucatu (Botucatu Medical Faculty), UNESP – Univ Estadual Paulista, City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

^bHospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (Botucatu Medical Faculty Hospital), UNESP – Univ Estadual Paulista, City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

Corresponding author

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Departamento de Doenças Tropicais, Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito de Rubião Junior, S/N. City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

ZIP CODE: 18618-970. Phone: +55 14 3880 1284.

Email: cmfortaleza@uol.com.br

Summary

Objectives: Concerns have been raised about generic formulations of vancomycin – especially in developing countries – but the wide availability of tests for monitoring serum vancomycin concentration made it possible to adjust doses in order to improve outcomes. We aimed at describing patterns of generic vancomycin prescription and monitoring in a Brazilian hospital and their impact on outcomes.

Methods: A cohort of 513 adult patients who were treated with vancomycin in year 2014 was retrospectively studied. Outcomes of interest were achieving suboptimal serum trough concentrations in the first serum monitoring and death within 30 days of vancomycin introduction. Multivariable analysis (logistic and Cox regression was applied)

Results: Less than 25% of subjects achieved optimal (15-20 mg/L) trough concentrations, even after five tests and dosing adjustments. However, the sum of subjects presenting optimal and high concentrations was predominant in each and every test. Renal disease (OR=4.86, 95%CI=2.05-11.53, $P<0.001$) and daily dosing (OR for mg/kg =1.04, IC95%=1.01-1.07, $P=0.01$) were positively associated with higher vancomycin levels. Additionally, younger subjects were less likely to present lower serum concentration. In survival analysis, optimal concentrations were associated with better outcomes, but only those with high levels presented significantly increased risk (HR=1.80, 95%CI=1.05-3.07, $P=0.03$).

Conclusion: Our results warn about risks of toxicity with high concentrations of vancomycin. Fine adjustment of posology (e.g., with continuous infusion) may contribute to improve safety and efficacy.

1. Introduction

Vancomycin is unique among antibiotics. It has been in use for more than 50 years, and remains the drug of choice for the therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and other Gram-positive pathogens.¹In recent years, concerns have been raised both about its overall efficacy and toxicity (as compared to newer anti-MRSA drugs)² and about therapeutic equivalence of generic formulations.³ This finding was not confirmed by others, and therefore remains controversial.⁴ On a separate (but related) topic, recent guidelines for vancomycin prescription and monitoring of serum concentrations were issued by a consensus committee of three scientific societies.⁵ Generic vancomycin formulations are widely used in developing countries, and knowledge of the safety and efficacy of their use is of foremost importance in this setting. With that in mind, we conducted a “real world” study aimed at identifying patterns of prescription/therapeutic monitoring of generic vancomycin in a hospital in inner Brazil, and their impact on outcomes.

2. Methods

We studied a retrospective cohort of adult patients who received intravenous vancomycin for at least 48h during admission to the Hospital from Faculdade de Medicina de Botucatu (450 beds) in year 2014. A generic formulation of vancomycin (ABL, São Paulo, Brazil) was used in the study period.⁵We describe patterns of vancomycin prescription/monitoring in the study cohort. We were also interested in predictive factors for outcomes of interest: (a) achieving undesirably low (< 15mg/L) or high (>20gqL) though serum concentrations 48 hours after vancomycin introduction; (b) death within 30 days of introduction of vancomycin. The outcomes were assessed using multivariable models of logistic regression (for suboptimal concentration) and Cox regression (for death). Variables were included in the models according to a hierarchical order, as follows: (1) demographics; (2) comorbidities; (3) invasive devices and procedures; (4) infection site and microorganisms; (5) prescription patterns, and (when applicable) though serum vancomycin concentration. Analysis was performed in SPSS 20 (IBM, Armonk, NY).

3. Results

Overall, 513 adult patients were included in the study. The median age was 63 (quartiles [Q], 48-73) and 45,8% were males. The subjects received vancomycin after a median of 7 days of admission (Q, 2-14.5). A loading dose was administered in 76.4%. The proportion of *S. aureus* infections was 16.2% (bacteremia, 9.7%), while 10.5% presented MRSA infection (bacteremia, 5.7%).

Information on patients' weight was available for 224 subjects (43.7%). For this subgroup it was possible to calculate loading dose (median, 28.3mg/Kg; Q, 18.0-25.6) and total daily dose (median 28.2; Q, 18.2-31.7). A summary of interpretation of results of trough vancomycin concentration is presented on **Table 1**. The analysis of predictors of low or high vancomycin trough concentrations in the first measure included 199 subjects for whom both weight and that measure were available. Low (<15mg/L) trough concentrations were negatively associated with age (OR=0.97, 95%CI=0.95-0.99, $P=0.005$), renal disease (OR=0.14, 95%CI=0.05-0.40, $P<0.001$) and total daily dosing (mg /kg, OR=0.97, 95%CI=0.94-0.99; $P=0.04$). High concentrations were associated with renal disease (OR=4.86, 95%CI=2.05-11.53, $P<0.001$) and daily dosing (OR=1.04, IC95%=1.01-1.07, $P=0.01$). Survival analysis included all 455 subjects who had information on trough vancomycin levels. The overall mortality in the cohort was 34.3%, and the 30-day mortality (the outcome of interest) was 33.6%. **Figure 1** summarizes results from the final model of Cox regression.

4. Discussion

Our results underscore the challenges of vancomycin therapy in a setting of use of generic formulation. The proportion of patients who achieve optimal trough concentration in the first measure is low, and it increases only slightly with serial measures. This is why predictors for low or high concentrations were symmetric. However, even since the first measure, the sum of those with optimal and high concentrations was predominant, with gradual increase over time. This means that successive adjustments in posology aimed to prevent underdosing. While optimal concentrations are associated with better outcome, our results warn for the risk of toxicity. Greater risk among subjects with high trough concentration remained even after adjustment for nephrotoxicity.

Most studies on vancomycin monitoring focus on MRSA infections.^{6,7,8} A recent systematic review suggested favorable outcome in therapy of MRSA infections when at least 15mg/L were obtained, although they state that the quality of evidence is low.⁹ Our study differs from previous research in that it attempts to analyze overall vancomycin use. Limits of our analysis are mainly due to the retrospective design, the heterogeneity of subjects and high proportion (68.2%) of empirically based therapy. This latter aspect, however, is an important part of our approach. We attempted to conduct a real-world study to characterize the typical use of vancomycin in a developing country.

The predominance of optimal to high concentrations argues in favor of the pharmacokinetic/pharmacodynamics profile of generic vancomycin.³ On the other hand, greater mortality with high trough concentration warns about the necessity of obtaining fine adjustment. Decreasing infusion intervals (e.g., every 6 hours) or continuous infusion may be a pathway to increase safety of vancomycin therapy.¹⁰

References

- 1.Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm.Clin Infect Dis 2006;42 (Suppl 1):S51-7.
- 2.Deresinski S. Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus*--an antibiotic enters obsolescence. ClinInfectDis2007;44:1543-8.
- 3.Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. AntimicrobAgentsChemother2010;54:3271-9.
- 4.Tattevin P, Saleh-Mghir A, Davido B, Ghout I, Massias L, Garcia de la Maria C, Miró JM, et al. Comparison of six generic vancomycin products for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1157-62.
- 5.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.
- 6.Machado DP , Goldani LZ , Paiva RM , Aquino VR , deParis F , Lisboa T, et al. The impact of serum vancomycin levels and minimum inhibitory concentrations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on mortality in patients with nosocomial pneumonia. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2013;24:e759.
- 7.Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013;8:e77169.

8. Cao G, Liang X, Zhang J, Zhou Y, Wu J, Zhang Y, et al. Vancomycin serum trough concentration vs. clinical outcome in patients with gram-positive infection: a retrospective analysis. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:640-4
9. Steinmetz T , Eliakim-Raz N , Goldberg E , Leibovici L , Yahav D. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:665-73.
10. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(5):2601-9.

Table 1. Results from measures of serum trough concentrations of vancomycin up to the 5th repetition.

Order of tests	Number	Low	Optimal	High
1st	455	44.8%	14.9%	40.2%
2nd	378	30.7%	19.8%	49.5%
3rd	305	26.2%	16.7%	57.0%
4th	224	27.2%	21.9%	50.9%
5th	158	25.3%	24.1%	50.6%

Figure
[Click here to download high resolution image](#)

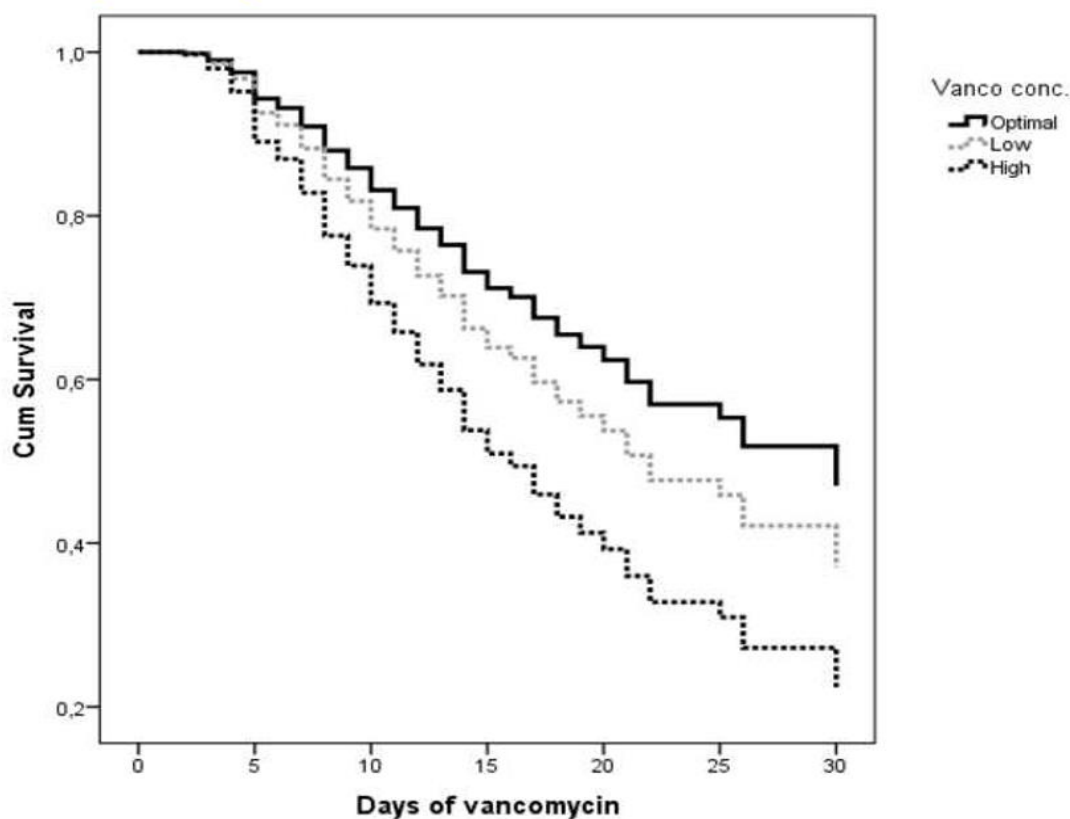


Figure 1. Survival graphic of Cox regression model for risk of death within 30 days of introduction of vancomycin.

Note. Lines present results according to classification of trough serum concentration. Using optimal concentration (15-20mg/L) as a reference, increased risk was found for higher

(HR=1.80, 95%CI=1.05-3.07, $P=0.03$), but not for lower concentration (HR=1.39, 95%CI=0.80-2.43, $P=0.25$). Other predictors of death were age (HR=1.02, 95%CI=1.01-1.03; $P=0.002$) and admission to Intensive Care Unit (HR=3.95, 95%CI=2.60-6.00, $p<0.001$). This final model was also adjusted for nephrotoxicity (defined according to current recommendations⁴), gender, time of admission previous to the use of vancomycin, loading and daily dosing – none of which were significant.

APÊNDICE

Supplementary files

1. Univariable analysis and final multivariable model (logistic regression) for predictors of low vancomycin trough levels.

Predictors	Univariate analysis		Multivariable analysis			
	Low levels (83)	Other (116)	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Demographic data						
Male gender	35 (42.7)	60 (51.1)	0.70 (0.39-1.23)	0.21		
Age, median (quartiles)	57 (45-71)	66 (58-74)	...	<0.001	0.97 (0.95-0.99)	0.005
Comorbidities						
Heart disease	14 (16.9)	33 (28.4)	0.51 (0.25-1.03)	0.06		
Lung disease	5 (6.0)	8 (6.9)	0.87 (0.27-2.75)	0.81		
Renal disease	6 (7.2)	29 (25.0)	0.23 (0.09-0.59)	0.001	0.14 (0.05-0.4)	<0.001
Diabetes mellitus	19 (22.9)	39 (33.6)	0.59 (0.31-1.11)	0.10		
Liver disease	5 (6.0)	5 (4.3)	1.42 (0.40-5.08)	0.74		
CNS disease	22 (26.5)	27 (23.3)	1.19 (0.62-2.78)	0.60		
Solid malignancy	22 (26.5)	16 (13.8)	2.23 (1.10-4.62)	0.02	2.17 (0.98-4.90)	0.06

Lymphoma/Leukemia	5 (6.0)	5 (4.3)	1.42 (0.40-5.08)	0.74		
AIDS	1 (1.2)	1 (1.7)	0.70 (0.06-7.80)	1.00		
Trauma	5 (6.0)	4 (3.4)	1.80 (0.47-6.90)	0.39		
Charlson score, median (quartiles)	2 (0.75-3)	2 (1-3)	...	0.09		
Shock	37 (44.6)	65 (56.0)	0.63 (0.36-1.11)	0.10	0.57 (0.30-1.08)	0.08
Infection site and microorganisms						
Pneumonia	18 (21.7)	19 (16.4)	1.41 (0.69-2.90)	0.34		
Primary bloodstream infection	28 (33.7)	44 (37.9)	0.83 (0.46-1.50)	0.54		
Urinary tract infection	18 (21.7)	26 (22.4)	0.96 (0.49-1.89)	0.90		
Surgical site infection	12 (14.5)	16 (13.8)	1.06 (0.47-2.37)	0.89		
Staphylococcus aureus infection	13 (15.7)	20 (17.2)	0.85 (0.42-1.91)	0.77		
MRSA infection	9 (10.8)	12 (10.3)	1.04 (0.42-2.63)	0.91		
CoNstaphylococci	24 (28.9)	39 (33.6)	0.88 (0.44-1.48)	0.48		
Devices and procedures						
Central venous catheter	54 (65.1)	88 (75.9)	0.59 (0.32-1.10)	0.11		
Mechanical ventilation	46 (55.4)	57 (49.1)	1.29 (0.75-2.27)	0.38		
Urinary catheter	61 (73.5)	91 (78.4)	0.70 (0.39-1.47)	0.42		
Surgery in the past 30 days	14 (16.9)	22 (19.0)	0.57 (0.41-1.82)	0.71		

Admission to intensive care	37 (45.1)	62 (53.4)	0.72 (0.41-1.26)	0.25		
Vancomycin data						
Previous admission days*, median (range)	6 (1-14)	8 (3-17)	...	0.07		
Received loading dose	64 (77.1)	90 (77.6)	0.97 (0.49-1.91)	0.94	0.89 (0.41-1.93)	0.76
Loading dose, median mg/kg (range)	22.6(16.6-25)	23.3 (18.6-26.1)	...	0.13		
Daily dose, median mg/kg (range)	27.7 (18.8-31.3)	28.6 (19.7-32.9)	...	0.44	0.97 (0.94-0.99)	0.04
Serum creatinine previous to admission	0.80 (0.60-1.0)	2.63)	...	0.001		

Note. Data in number (%), except when otherwise specified. Significant results are presented in boldface. Univariable analysis applied Chi-square or Fisher Exact test for dichotomous variables, and the Mann-Whitney U test for numeric variables. The multivariable analysis followed the hierarchical model as described in the text. Each variable was admitted to the following model when it had $p < 0.01$ in the previous analysis, and $p < 0.05$ was the final limit for significance. Whenever variables were collinear, we included in the model only the one with greatest statistical significance in the multivariable analysis.

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; CNS, Central Nervous System; CoN, coagulase-negative

*Days of admission previous to the introduction of vancomycin.

2. Univariable analysis and final multivariable model (logistic regression) for predictors of high vancomycin trough levels.

Predictors	Univariate analysis		Multivariable analysis			
	High levels (79)	Other (119)	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Demographic data						
Male gender	43 (54.4)	52 (43.7)	1.54 (0.87-2.73)	0.14		
Age, median (quartiles)	64 (54-74)	63 (49-73)	...	0.17		
Comorbidities						
Heart disease	22 (27.8)	25 (20.8)	1.47 (0.76-2.84)	0.25		
Lung disease	5 (6.3)	8 (6.7)	0.95 (0.30-3.00)	0.93		
Renal disease	22 (27.8)	13 (10.8)	3.18 (1.49-6.77)	0.002	4.86 (0.05-11.53)	<0.001
Diabetes mellitus	27 (34.2)	31 (25.8)	1.49 (0.80-2.77)	0.21		
Liver disease	5 (6.3)	5 (4.2)	1.55 (0.44-5.55)	0.52		
CNS disease	22 (27.2)	27 (22.5)	1.33 (0.69-2.55)	0.39		
Solid malignancy	10 (12.7)	28 (23.3)	0.48 (0.22-1.05)	0.06		
Lymphoma/Leukemia	2 (2.5)	8 (6.7)	0.36 (0.80-1.76)	0.32		
AIDS	1 (1.3)	2 (1.7)	0.76 (0.07-8.49)	1.00		
Trauma	4 (5.1)	5 (4.2)	1.23 (0.32-4.72)	0.74		
Charlson score, median (quartiles)	2 (1-3)	2 (1-3)	...	0.33		
Shock	39 (49.4)	63 (52.5)	0.88 (0.50-1.56)	0.67		
Infection site and microorganisms						
Pneumonia	11 (13.9)	26 (21.7)	0.59 (0.27-1.26)	0.20		
Primary bloodstream infection	31 (39.2)	41 (34.2)	1.24 (0.69-2.24)	0.47		
Urinary tract infection	17 (21.5)	27 (22.5)	0.94 (0.48-1.88)	0.87		
Surgical site infection	8 (10.1)	20(16.7)	0.50 (0.24-1.35)	0.19		
Staphylococcus aureus infection	12 (15.2)	21 (17.5)	0.84 (0.39-1.83)	0.67		
MRSA infection	6 (7.6)	5 (12.5)	0.56 (0.21-1.55)	0.27		
CoNstaphylococci	22 (27.8)	51 (34.2)	0.74 (0.40-1.38)	0.35		

Devices and procedures							
Central venous catheter	58 (73.4)	80 (70.0)	1.18 (0.63-2.23)	0.60			
Mechanical ventilation	34 (43.0)	69 (57.5)	0.56 (0.32-0.99)	0.04			
Urinary catheter	63 (79.7)	89 (84.2)	1.37 (0.69-2.72)	0.37			
Surgery in the past 30 days	15 (19.0)	21 (17.5)	1.11 (0.53-2.30)	0.79			
Admission to intensive care	42 (53.2)	57 (47.9)	1.24 (0.70-2.18)	0.49			
Vancomycin data							\$
Previous admission days*, median (range)	9 (4-18)	6 (1-15)	...	0.13			
Received loading dose	59 (74.7)	95 (79.2)	0.78 (0.40-1.52)	0.49	0.91 (0.44-1.87)	0.91	
Loading dose, median mg/kg (range)	23.1 (18.2-26.7)	23.3 (18.2-25)	...	0.30			
Daily dose, median mg/kg (range)	28.6 (20-35.7)	27.8 (18.2-31)	...	0.12	1.04 (1.01-1.07)	0.01	
Serum creatinine previous to admission	1.10 (0.80-3.20)	0.80 (0.60-1.40)	...	0.02			

Note. Data in number (%), except when otherwise specified. Significant results are presented in boldface. Univariable analysis applied Chi-square or Fisher Exact test for dichotomous variables, and the Mann-Whitney U test for numeric variables. The multivariable analysis followed the hierarchical model as described in the text. Each variable was admitted to the following model when it had $p < 0.01$ in the previous analysis, and $p < 0.05$ was the final limit for significance. Whenever variables were collinear, we included in the model only the one with greatest statistical significance in the multivariable analysis.

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; CNS, Central Nervous System; CoN, coagulase-negative

*Days of admission previous to the introduction of vancomycin.

3. Univariable and final multivariable model of survival analysis (Cox regression) for predictors death within 30 days of use of vancomycin (455 patients included).

Predictors	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Demographic data				
Male gender	0.74 (0.53-1.03)	0.07	0.76 (0.54-1.07)	0.12
Age	1.02 (1.02-1.03)	<0.001	1.02 (1.01-1.03)	0.002
Comorbidities				
Heart disease	1.07 (0.75-1.53)	0.70		
Lung disease	1.70 (1.09-2.64)	0.02		
Renal disease	1.27 (0.88-1.83)	1.19		
Diabetes mellitus	1.22 (0.87-1.70)	0.25		
Liver disease	0.86 (0.42-1.70)	0.68		
CNS disease	1.31 (0.92-1.87)	0.13		
Solid malignancy	0.97 (0.64-1.48)	0.89		
Lymphoma/Leukemia	0.61 (0.27-1.37)	0.23		
AIDS	0.74 (0.18-3.00)	0.68		
Trauma	0.97 (0.54-1.75)	0.92		
Charlson score	1.03 (0.97-1.10)	0.30		
Shock	1.96 (1.42-2.70)	<0.001		
Infection site and microorganisms				
Pneumonia	1.11 (0.71-1.70)	0.65		
Primary bloodstream infection	1.00 (0.73-1.40)	0.98		
Urinary tract infection	1.02 (0.68-1.52)	0.93		
Surgical site infection	0.71 (0.45-1.10)	0.13		
Staphylococcus aureus infection, overall	0.70 (0.44-1.09)	0.12		
Staphylococcus aureus infection, bacteremia	1.01 (0.62-1.65)	0.98		
MRSA infection, overall	0.69 (0.40-1.19)	0.18		
MRSA infection, bacteremia	1.14 (0.62-2.10)	0.68		

CoNstaphylococci	1.06 (0.76-1.48)	0.73		
Coinfection, Gram-negative bacilli	0.95 (0.69-1.30)	0.74		
Coinfection, <i>Candida</i> species	1.12 (0.72-1.75)	0.61		
Devices and procedures				
Central venous catheter	1.38 (0.98-1.90)	0.07		
Mechanical ventilation	1.20 (0.87-1.60)	0.26		
Urinary catheter	1.91 (1.20-2.52)	0.001		
Surgery in the past 30 days	1.02 (0.71-1.47)	0.90		
Admission to intensive care	4.21 (2.74-6.21)	<0.001	3.95 (2.60-6.00)	<0.001
Vancomycin data				
Previous admission days*	1.01 (1.002-1.02)	0.02	1.01 (1.00-1.02)	0.06
Recieved loading dose	1.23 (0.82-1.86)	0.32		
Daily dose classification**				
<i>Adequate</i> , normal renal function (reference)
<i>Adequate</i> , adjusted for renal function	1.06 (0.68-1.68)	0.79	1.09 (0.70-1.72)	0.70
Low daily dose (<20mg/kg/day)	1.08 (0.67-1.74)	0.76	1.06 (0.65-1.74)	0.81
High daily dose (>40mg/kg/day)	0.88 (0.58-1.3)	0.54	0.97 (0.63-1.48)	0.87
Unknown (data on patients' weight unavailable)	0.87 (0.35-2.19)	0.77	0.80 (0.32-2.02)	0.64
Vancomycin serum concentration, first measure				
<i>Adequate</i> (15-20mg/L, reference)
Low	1.32 (0.77-2.26)	0.32	1.39 (0.80-2.43)	0.25
High	1.98 (1.17-3.35)	0.01	1.80 (1.05-3.07)	0.03
Nephrotoxicity	1.59 (0.81-3.12)	0.18	1.67 (0.84-3.35)	0.15

Note. The multivariable analysis followed the hierarchical model as described in the text. Each variable was admitted to the following model when it had $p < 0.01$ in the previous analysis, and $p < 0.05$ was the final limit for significance. Whenever variables were collinear, we included in the model only the one with greatest statistical significance in the multivariable analysis.

HR, Hazzard Ratio; CI, Confidence Interval; CNS, Central Nervous System; CoN, coagulase-negative

*Days of admission previous to the introduction of vancomycin.

** Categories were used, since daily dose could not be calculator for every subject (due to the lack of information on patients' weight).