



Infecciones estafilocócicas en pacientes críticos.
Una visión crítica.
Barcelona, 7 de marzo 2013

Santiago Grau Cerrato
Servicio de Farmacia
Hospital del Mar
Barcelona



Suplemento

**Guía de tratamiento antimicrobiano de la
infección por *Staphylococcus aureus***

Mensa y cols. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl 1).

•

PUNTOS RELEVANTES

- Guía concebida desde las características de cada antibiótico hacia los diversos tipos de infección.

- Gran extensión

- Orientación hacia posibles situaciones observadas en pacientes críticos

Betalactámicos

cloxacilina

$T_{1/2} = 30 \text{ min}$

No intervalos inferiores a 4h o perfusión continua

C_{max} 1g intravenoso

80 mg/L

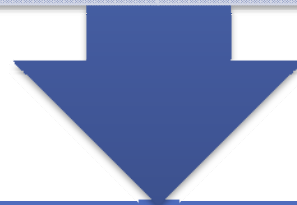
En pacientes críticos o con hipoalbuminemia la C_{min} a las 4h tras 2 g IV puede ser inferior a 1 mg/L

Betalactámicos

Infecciones gravedad moderada o alta por SASM

Cloxaciclina

Intervalos no superiores a 4 h o
perfusión continua



Bacteriemia por SASM

Determinar CIM vancomicina

Si > 1 mcg/mL, considerar asociación
a daptomicina o fosfomicina

Penicilinas

Amoxicilina/clavulánico
(CIM 1 mg/L)

Piperacilina/tazobactam
(2 mg/L)

Cefalosporinas

Cefazolina,
cefuroxima
(CIM 2 mg/L)

Cefotaxima,
ceftriaxona, cefepima
(CIM 4 mg/L)

Ceftazidima
(CIM 16 mg/L)

Carbapenemes

Imipenem
(CIM 0,03 mg/L)

Doripenem
(CIM 0,06 mg/L)

Meropenem,
ertapenem
(CIM 0,12 mg/L)

NO betalactámico frente a SASM

Infecciones con biopelículas	Material protésico, variantes fenotípicas de colonia pequeña
Infecciones graves	Cepas productoras de leucocidina Panton-Valentine
Infecciones difícil acceso para el betalactámico	Globo ocular, colecciones supuradas no drenables o con drenaje incompleto
Valorar asociación	Daptomicina o linezolid



Clindamicina



Clindamicina

- Neumonía por cepas productoras de leucocidina Pantón Valentine
- Infecciones de piel y partes blandas por cepas productoras de enterotoxinas.

Daptomicina



Daptomicina

Bacteriemia por SARM o por SASM en alergia a betalactámicos



Endocarditis por SARM o por SASM en alergia a betalactámicos

Dosis

10 mg/kg/día



Válvula nativa

Asociar fosfomicina y/o gentamicina



Válvula protésica

+ rifampicina



Cloxacilina + daptomicina

En endocarditis izquierda por SASM y en otras localizaciones con criterios de sepsis grave si:

CIM vancomicina

> 1 mcg/mL (E-test)

Evitar gentamicina

Riesgo de nefrotoxicidad, otros nefrotóxicos o FG < 50 mL/min

La infección cursa con criterios de sepsis grave

Bacteriemia durante > 5-7 días

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

Multicenter Evaluation of the Clinical Outcomes of Daptomycin with and without Concomitant β -Lactams in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia and Mild to Moderate Renal Impairment

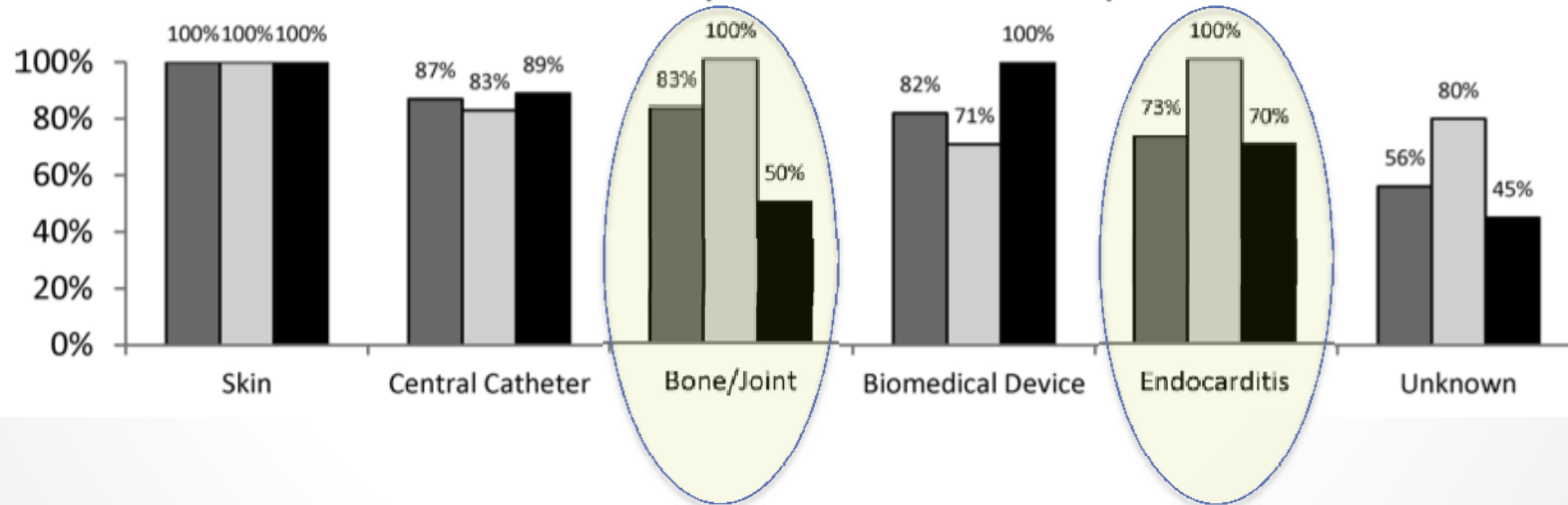
Pamela A. Moise, Maria Amodio-Groton, Mohamad Rashid, Kenneth C. Lamp, Holly L. Hoffman-Roberts, George Sakoulas, Min J. Yoon, Suzanne Schweitzer and Anjay Rastogi

***Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(3):1192. DOI: 10.1128/AAC.02192-12.**

Published Ahead of Print 17 December 2012.

Daptomycin-Treatment Success

■ All ■ with β -lactam ■ without β -lactam



Daptomicina

Monoterapia o asociada a clindamicina

Infección grave de piel y partes blandas por SARM o SASM (alergia)

Especialmente si es bacteriémica

Daptomicina

Pacientes con aumento significativo del Vd

Dosis inicial: 10 mg/Kg (AW)

Ajustar frecuencia de administración según FR.

Daptomicina

Dosis mantenida de 10 mg/Kg/día

Infección con criterios de sepsis grave

Foco infeccioso con carga bacteriana potencialmente elevada (endocarditis, osteomielitis)

Daptomicina

Pacientes con obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$)

No sobrepasar 8 mg/Kg/día

Fosfomicina



Fosfomicina

- Sinergia o adición frente a *S aureus*

Fosfomicina

Considerar asociaciones

Infecciones en áreas de difusión antibiótica limitada (LCR, globo ocular, abscesos, drenaje difícil o incompleto)

Endocarditis izquierda o infecciones con sepsis grave por SARM

Infecciones gravedad moderada-alta con sensibilidad en el umbral del punto de corte

Infecciones gravedad modera-alta por SARM

Vancomicina: 2 mg/L
Daptomicina: 1 mg/L
Linezolid: 4 mg/L

CIM vancomicina: > 1 mg/L

Fosfomicina

Dosis

Adaptada a la CIM del agente causal

CIM: 4-8 mg/L

2 g/6h

CIM: 16-32 mg/L

200-300 mg/Kg/día (AW)

Meningitis, endoftalmitis

300-400 mg/Kg/día (AW)

Fosfomicina

Dosis

No en monoterapia

Vigilar natremia

Valorar perfusión continua

REVIEWS OF ANTI-INFECTIVE AGENTS

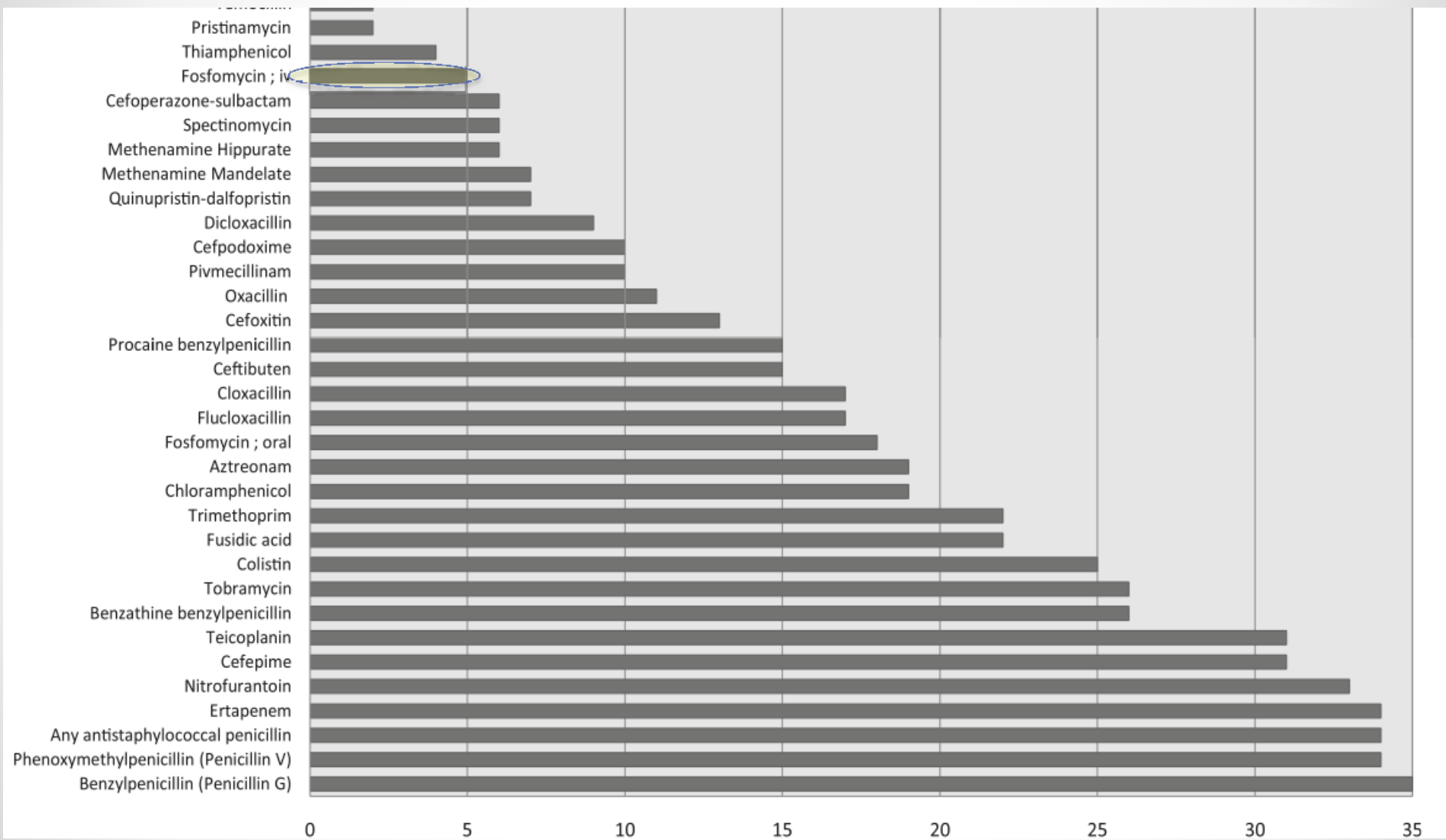
MAJOR ARTICLE

Louis D. Saravolatz, Section Editor

Forgotten Antibiotics: An Inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia

Céline Pulcini,¹ Karen Bush,² William A. Craig,³ Niels Frimodt-Møller,⁴ M. Lindsay Grayson,⁵ Johan W. Mouton,⁶ John Turnidge,⁷ Stephan Harbarth,⁸ Inge C. Gyssens,^{9,10} and the ESCMID Study Group for Antibiotic Policies

Clinical Infectious Diseases 2012;54(2):268–74



Linezolid



Linezolid

- De elección en:
 - Neumonía
 - Meningitis
 - Endoftalmitis
- Por SARM o SASM (alergia)

Linezolid

Cepas productoras de enterotoxina o de leucocidina Pantón Valentine

Elección con independencia de

Tipo de infección

Localización infección

Sensibilidad a los betalactámicos

Linezolid

Si CIM de 4 mg/L valorar

Perfusión continua

Considerar 600 mg/8h durante las primeras 24-48h

Asociación a otro antibiótico activo

Efectuar monitorización de niveles plasmáticos

$fT_{>CMI}$ (>85%)

Linezolid

Valorar 600 mg/8h durante las primeras 24-48h si

Fibrosis quística	
Grandes quemados	
FG \geq 80 ml/min	

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

doi:10.1093/jac/dki202

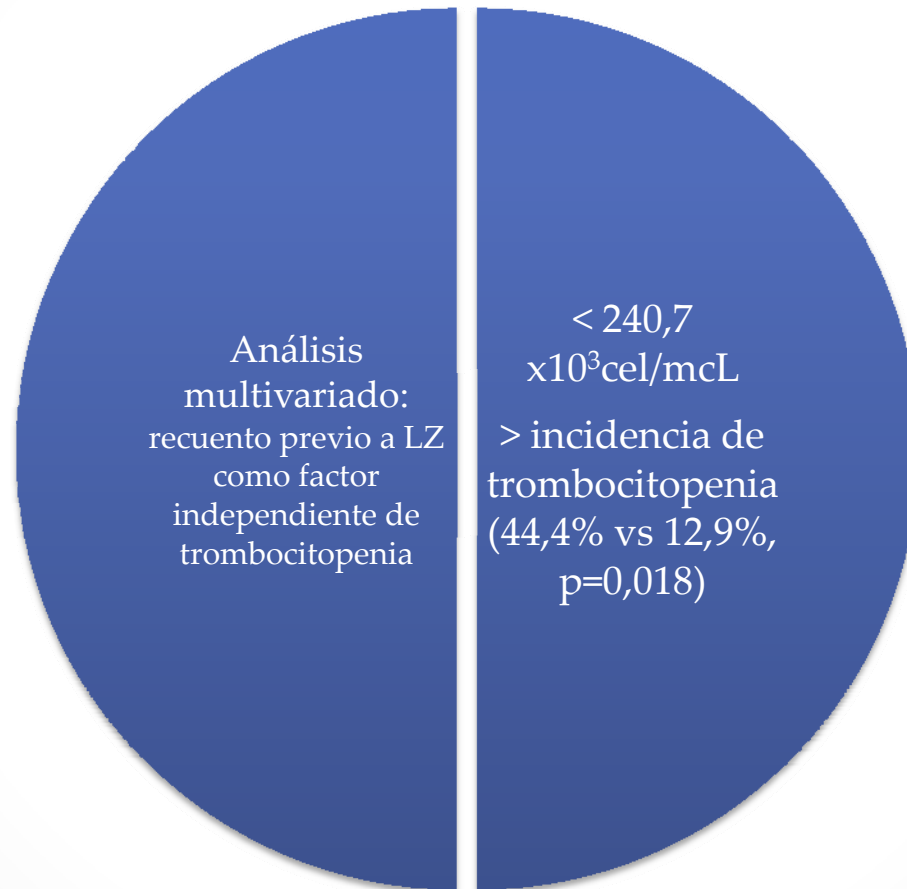
Advance Access publication 14 June 2005

Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia

Santiago Grau*, José A. Morales-Molina,
Javier Mateu-de Antonio, Mónica Marín-Casino
and Francisco Alvarez-Lerma

Table 1. Patient characteristics at admission to the intensive care unit and at the beginning of linezolid treatment

	Mean
Age (years)	63.4 (95%CI 58.9–67.9)
Simplified Acute Physiologic Score II	54.9 (95%CI 47.9–62.0)
Laboratory values at the beginning of linezolid treatment	
platelet count (10^3 cells/ μ L)	326.4 (95%CI 227.1–375.7)
albumin (g/100 mL)	2.4 (95%CI 2.2–2.6)
creatinine (mg/100 mL)	1.5 (95%CI 1.1–1.9)
blood urea nitrogen (mg/100 mL)	40.4 (95%CI 29.5–51.3)
calculated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	64.4 (95%CI 52.2–76.5)



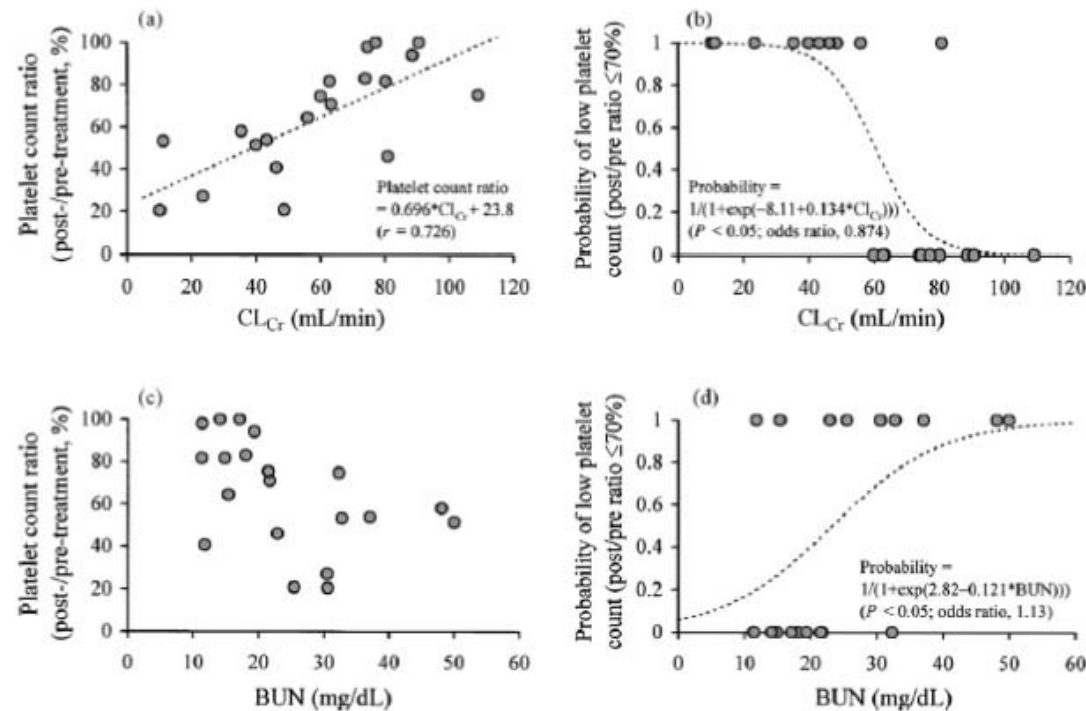


Fig. 1. (a and c) Relationship between platelet count ratio (post-/pre-treatment with linezolid) versus creatinine clearance (a) CL_{Cr} and (c) blood urea nitrogen (BUN). (b and d) Logistic regression model for low platelet count probabilities (0 for post/pre ratio >70%, 1 for post/pre ratio \leq 70%) for (b) CL_{Cr} and (d) BUN. The dashed line and curves represent the regression equations.

Se ha observado una correlación entre el deterioro de la función renal y la trombocitopenia en pacientes tratados con linezolid.

Matsumoto et al. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 92-99

Vancomicina



Vancomicina

Considerar su utilización en infecciones por SARM o SASM (alergia) si

Cepas con CIM \leq 1 mg/L

CMI desconocida pero infección
gravedad leve o moderada

Infección sin formación de
biopelículas

Infección NO en áreas de difusión
limitada

FG \geq 50 mL/min

No asociación a otros nefrotóxicos

Se dispone de medios para determinar
la CIM durante las primeras 48h

Vancomicina

Vancomicina como alternativa

A daptomicina

en bacteriemia y endocarditis por SARM

A linezolid, sola o asociada a rifampicina

Neumonía, meningitis y endoftalmitis producidas por SARM

Vancomicina

Endocarditis por SARM

Sólo si CIM \leq 1 mg/L

Si CIM \geq 1 mg/L

Descartar existencia de heterorresistencia, tolerancia o efecto inóculo significativo

Vancomicina

NO vancomicina empírica si

Infección con criterios de sepsis grave

Tratamiento previo con vancomicina más de una semana durante los últimos 3 meses

Se conoce una prevalencia de SARM con CIM ≥ 1 mg/L ($> 25\%$)

FG ≤ 40 mL/min

Otros tratamientos nefrotóxicos

Vancomicina

pK/pD

$AUC_{24h}/CMI \geq 400 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$

C_{\min} entre 15-20 mg/L

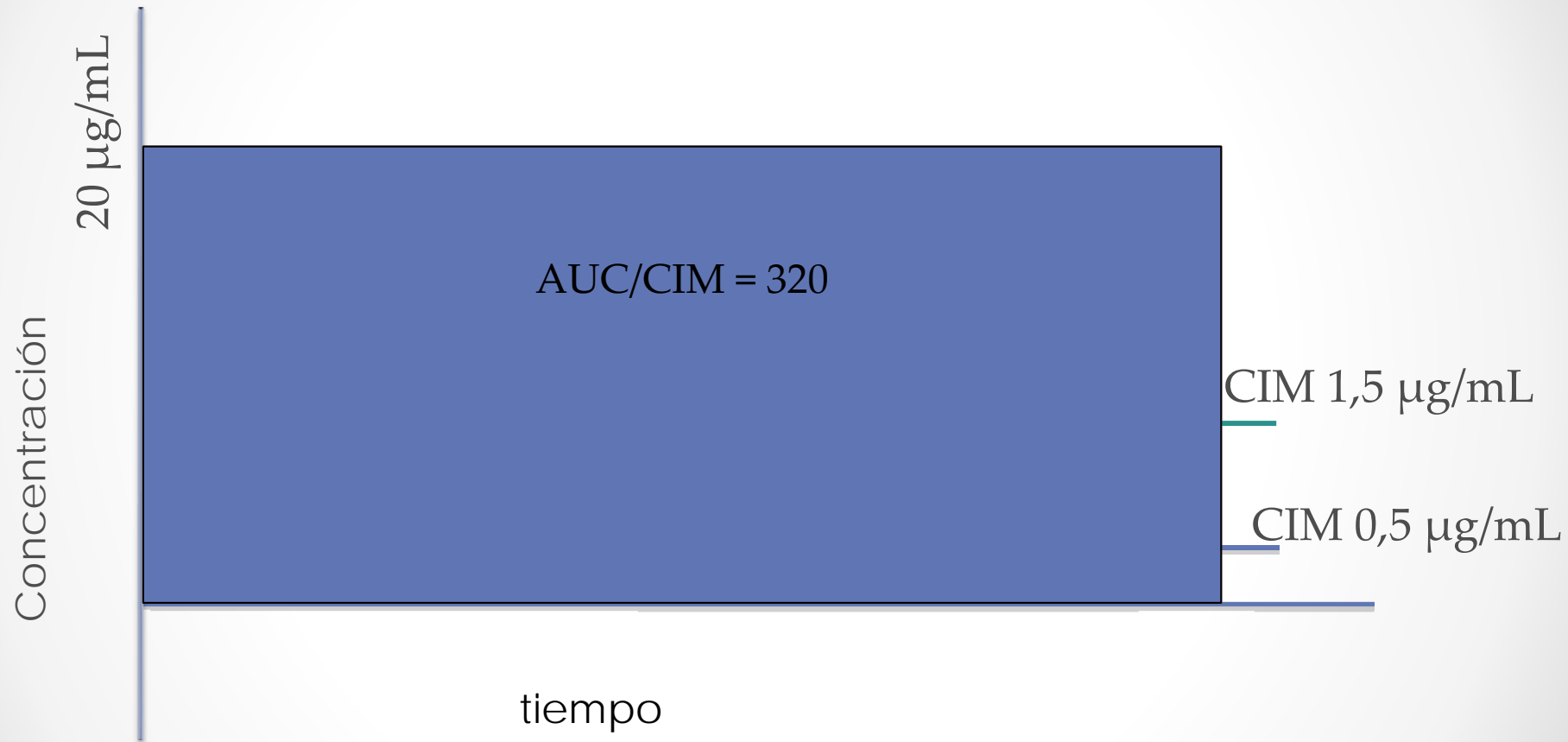
Perfusión continua

20 mg/L

Vancomicina

Dosis	
Habitualmente	15-20 mg/Kg/8-12h
Fibrosis quística o aumento del Vd o FG \geq 60 mL/min	Dosis de carga de 25-30 mg/Kg
Infusión continua en FR normal	Dosis de carga 35 mg/Kg seguidos de 35 mg/kg durante las primeras 24h
Endoftalmitis, meningitis o ventriculitis por SARM	Administración intravítrea (1 mg) o intraventricular (10 mg), principalmente si CIM \geq 1 mg/L





Resultado combinaciones antibióticos

	BETALACTAMICOS	CLINDAMICINA	COTRIMOXAZOL	DAPTOMICINA	FOSFOMICINA	AMINOGLUCOSIDOS	LINEZOLID	QUINOLONAS	RIFAMPICINA	TEICOPLANINA	TETRACICLINAS	VANCOMICINA
BETALACTAMICOS		I-A		S S	S S	S S	I I-S	S I-S	A-I I-S		I-A I-A	*
CLINDAMICINA	I-A						ND		I		ND	I-A
COTRIMOXAZOL				S S					I-A		I	
DAPTOMICINA	S S		S S		S S	S S	S		I-S S			ND
FOSFOMICINA	S S			S S		S S	S S	S S			S	S S
AMINOGLUCOSIDOS	S S			S S	S S		I-A			S	I	S S
LINEZOLID	I I-S	ND		S S	S S	I-A S		I-A I	I-A I			I-A I-A
QUINOLONAS	I I-S				S S		I-A I		A-I		I	
RIFAMPICINA	A-I I-S	I	I-A	I-S S			I-A I	A-I			I-S	A-I I-S
TEICOPLANINA						S						ND
TETRACICLINAS	I-A I-A	ND	I		S	I		I	I-S			I
VANCOMICINA	*	I-A		ND	S S	S S	I-A I-A		A-I I-S	ND	I	

Probabilidad de obtener el objetivo pK/pD óptimo



Staphylococcus aureus resistente a meticilina

- Estudios recientes han cuestionado el tratamiento con vancomicina de determinadas infecciones por SARM debido a la aparición de fallos terapéuticos

pero frente a un *S. aureus* diferente

- 6003 aislamientos de *S. aureus* en USA (2000-2004)
 - Ninguna cepa resistente
 - 1 cepa con resistencia intermedia (CMI 8 mcg/mL)

Wang G, et al. J Clin Microbiol 2006; 44:3883-6

La misma vancomicina pero frente a un *S. aureus* diferente

	CIM		
	≤ 0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	> 2 mcg/mL
2000	79,9%	19,9%	0,2%
2004	28,8%	70,4%	0,4%

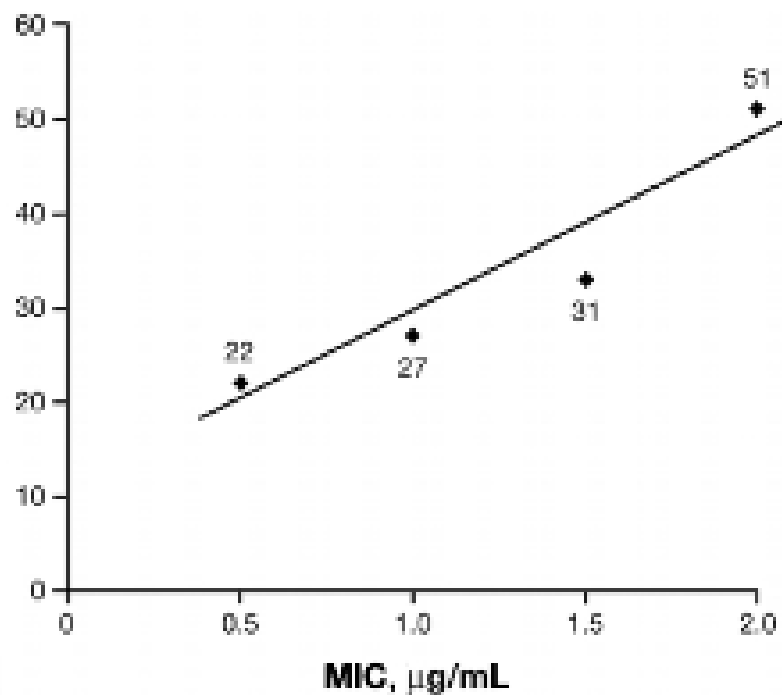
Wang G, et al. J Clin Microbiol 2006; 44:3883-6

Staphylococcus aureus resistente a meticilina

- Se han cuestionado los puntos de corte de sensibilidad actuales

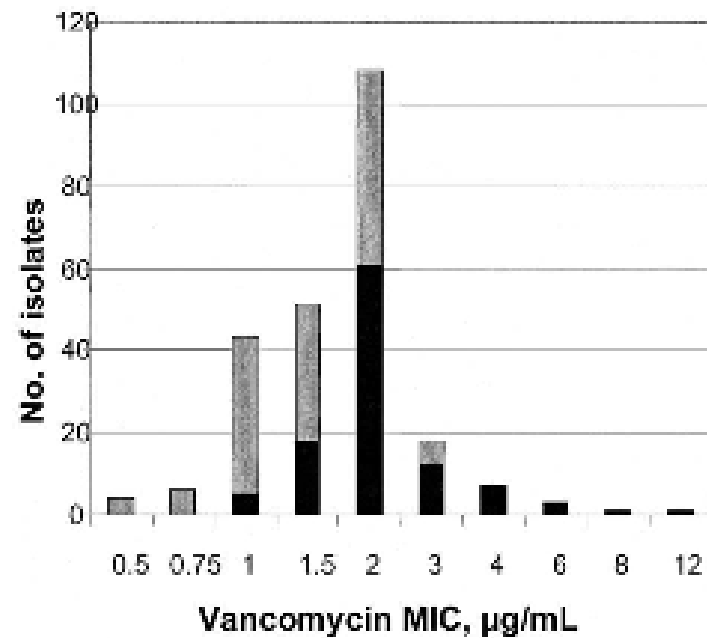
$$\text{CIM} \leq 2 \text{ mcg/mL}$$

Relación entre CIM de vancomicina y fallos terapéuticos en pacientes con infección por SARM



Stevens DL. Clin Infect Dis 2006;42:S51-7

CIM vancomicina y heterorresistencia



Tenover FC, et al. Clin Infect Dis 2007; 44:1208-15

vancomicina

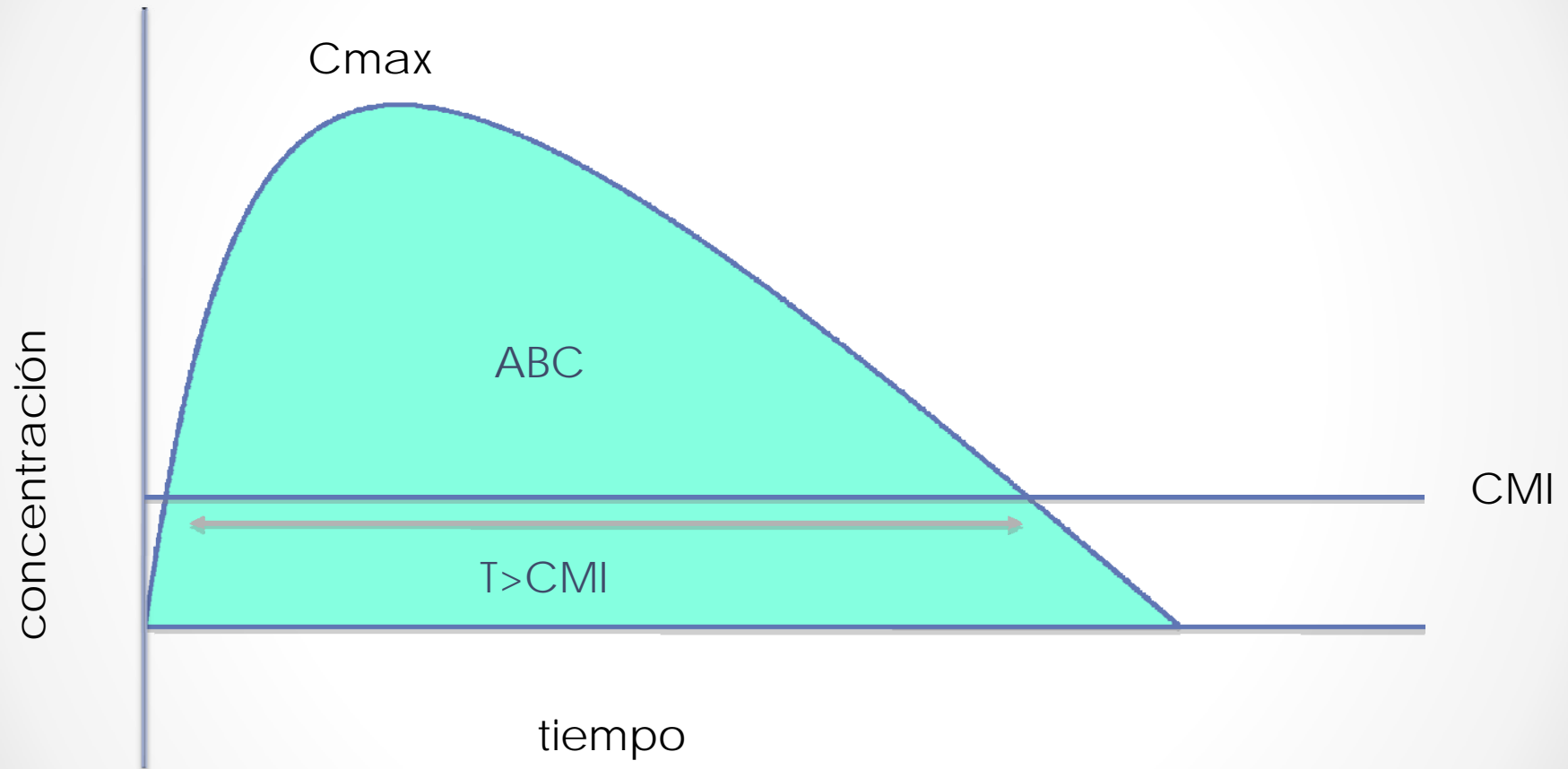
- Es necesario optimizar el uso de este antibiótico
 - Valorar resistencias
 - Considerar el tipo de paciente que puede beneficiarse
 - Mejorar la identificación de cepas que no responden a las dosis convencionales
 - Uso de dosis de carga ¿?
 - Introducción de algoritmos de dosificación ¿?
 - Mejor conocimiento índices PK/PD

Perfusión continua frente a intermitente

- Se observó una mayor supervivencia en un subgrupo de pacientes con neumonía por SARM tratados con vancomicina perfusión continua

Rello J, et al. Crit Care Med. 2005;33:1983-7.

DIAGRAMA CONCENTRACIÓN-TIEMPO



Perfusión continua frente a intermitente

- Perfusión intermitente: 15mg/kg c/12h. Di: 15mg/kg C_{ss} 10-15mcg/ml
- Perfusión continua: 30mg/kg Di 15mg/kg C_{ss} 20-25mcg/ml

	Conc mcg/ml	T C _{ss} (h)	Coste det. \$ /pt	Coste VCN \$/pte
Perfusión intermitente	15±9	51±39	301±100	152±76
Perfusión continua	24±8	36±31	193±56	127±60

Wysocki, et al, Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2460-7

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

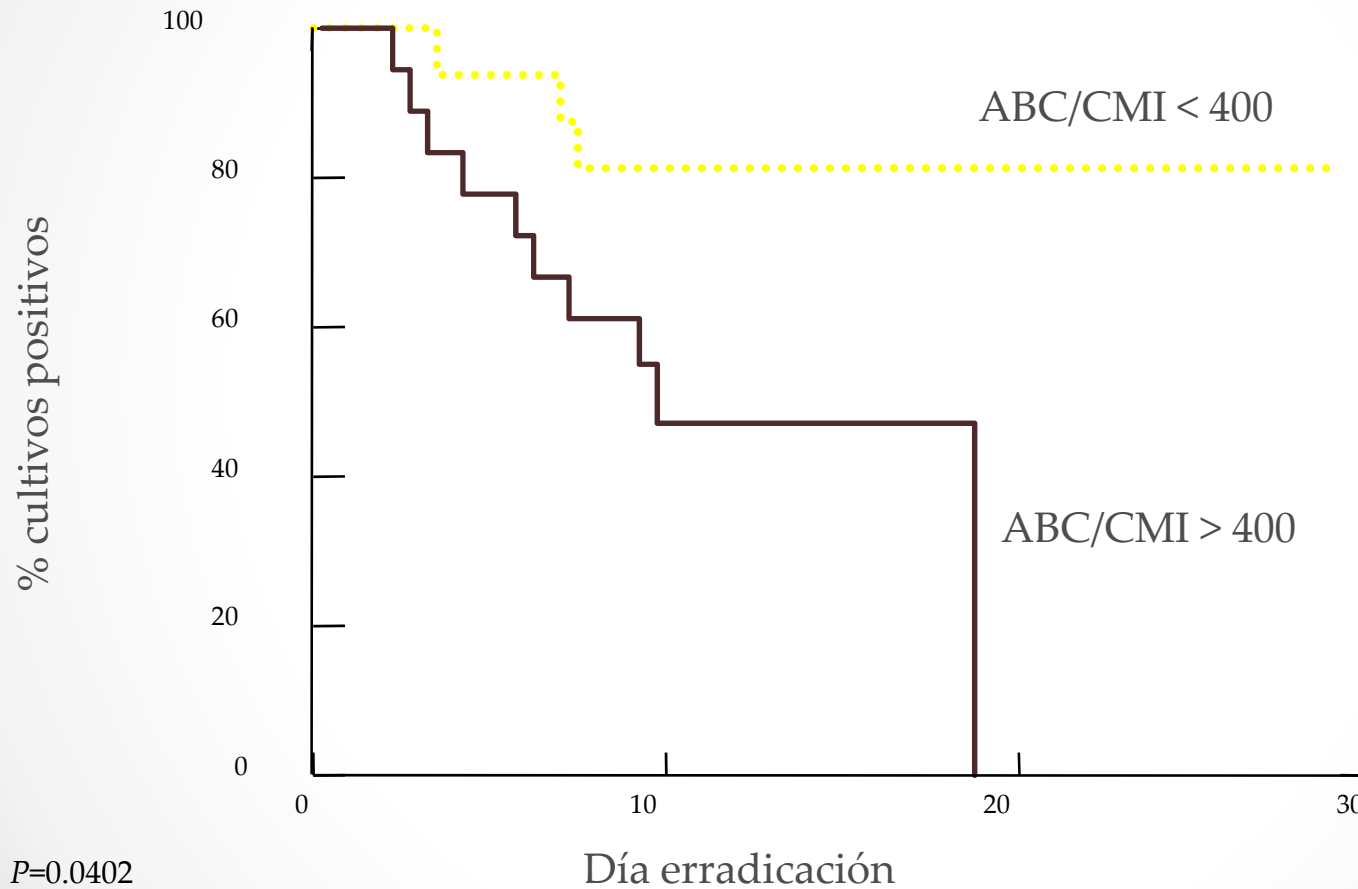
MICHAEL RYBAK, BEN LOMAESTRO, JOHN C. ROTSCHAFER, ROBERT MOELLERING JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BILLETTER, JOSEPH R. DALOVISIO, AND DONALD P. LEVINE

Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:82-98

La perfusión continua de vancomicina probablemente no mejora de forma sustancial el resultado terapéutico cuando se compara con la perfusión intermitente de este antibiótico (Nivel de evidencia = II, grado de recomendación = A)

Pk/Pd vancomicina

Estudio en infecciones tracto respiratorio inferior por SARM



Moise-Broder PA, et al. Clin Pharmacokinet 2004;43:925-42.

Bacteriemia por SARM

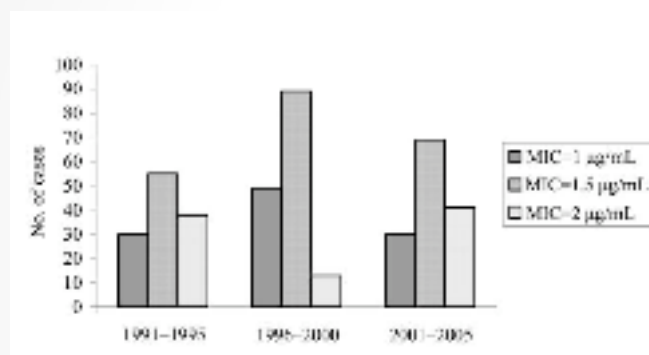
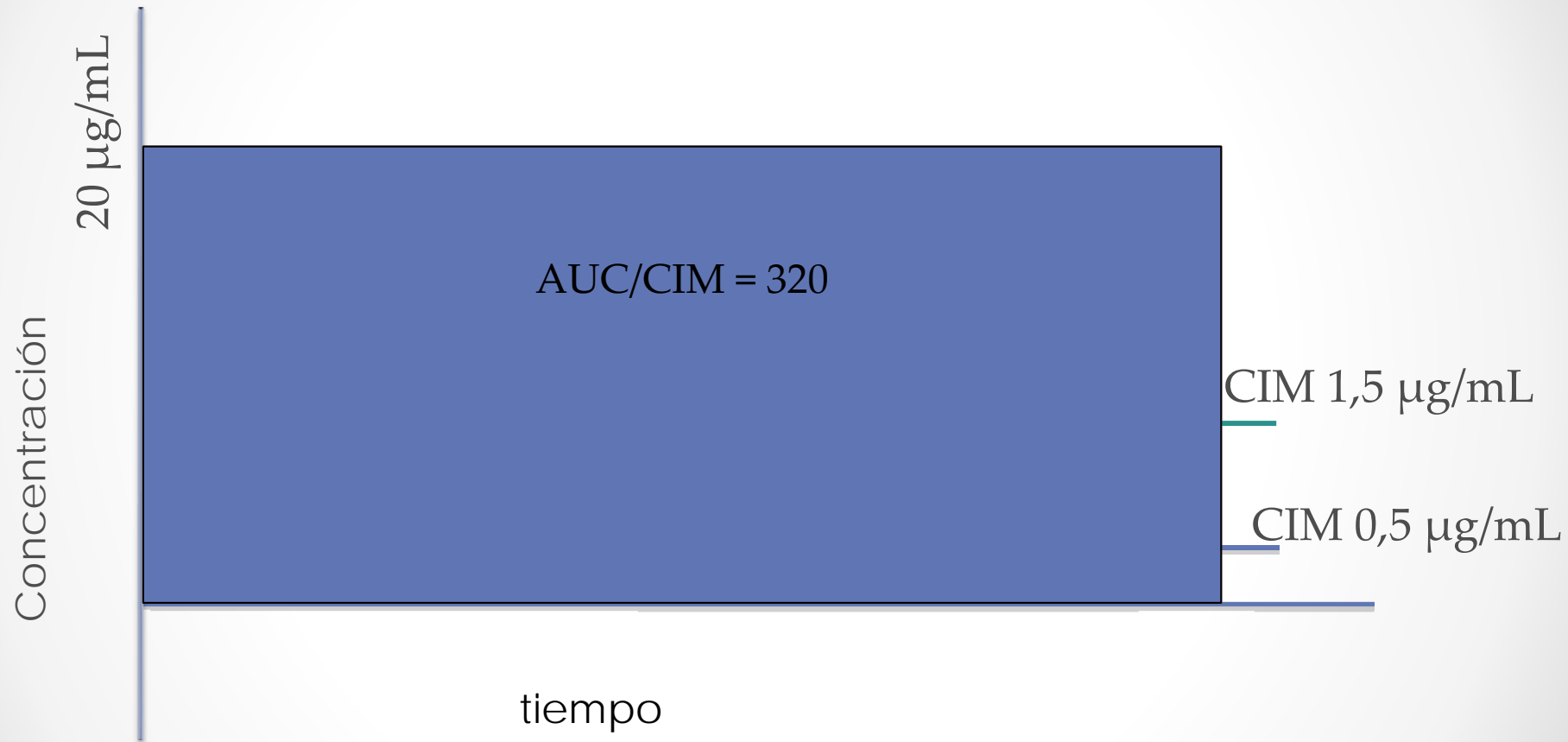
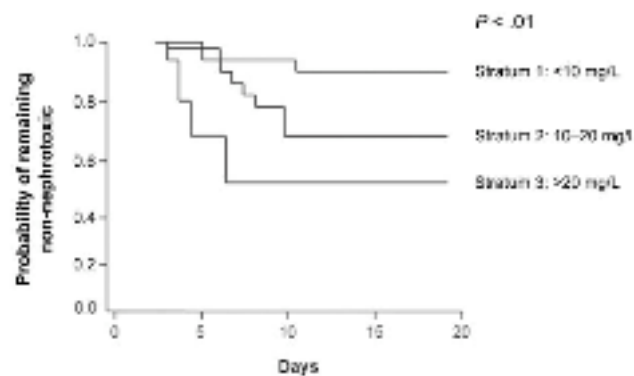


Table 5. Factors independently associated with mortality in a logistic regression model of patients with episodes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia.

Factor	OR (95% CI)	P
Age, per year	1.02 (1.00-1.04)	.013
Receipt of corticosteroids	1.85 (1.04-3.29)	.034
Prognosis of underlying disease		
Nonfatal	1	
Rapidly fatal	1.81 (1.06-3.10)	.029
Ultimately fatal	10.2 (2.85-36.8)	<.001
Source of bacteremia		
Low risk	1	
Intermediate risk	2.18 (1.17-4.04)	.014
High risk	3.60 (1.89-6.88)	<.001
Treatment group		
VMIC1	1	
VMIC1.5	2.86 (0.87-9.35)	.08
VMIC2	6.39 (1.68-24.3)	<.001
NA	3.62 (1.20-10.9)	<.001
Shock	7.38 (4.11-13.3)	<.001



- La Cmin inicial es el mejor marcador para describir la nefrotoxicidad por vancomicina



Lodise TP, et al. Clin Infect Dis 2009;49:507-14.

Recomendaciones vancomicina

- Nefrotoxicidad:
 - Múltiples factores confusores
 - 2 ó 3 determinaciones consecutivas:
 - Creatinina: aumento 0,5 mg/dl
 - Aumento 50% del valor basal

Nivel de evidencia: II

Grado de recomendación: B

• Rybak MJ, et al. Clin Infect Dis 2009;49:325-7. •

pK/pD comparado

Probabilidad de obtener el objetivo pK/pD frente a cepas de SARM procedentes de países europeos (Bélgica, UK, España e Irlanda)

Simulación de Monte Carlo

Cálculo de la fracción de respuesta acumulada.

Base: valores de CIM frente a cepas de SARM

Valor del AUC/CIM como ratio objetivo para todos los antibióticos

Vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina

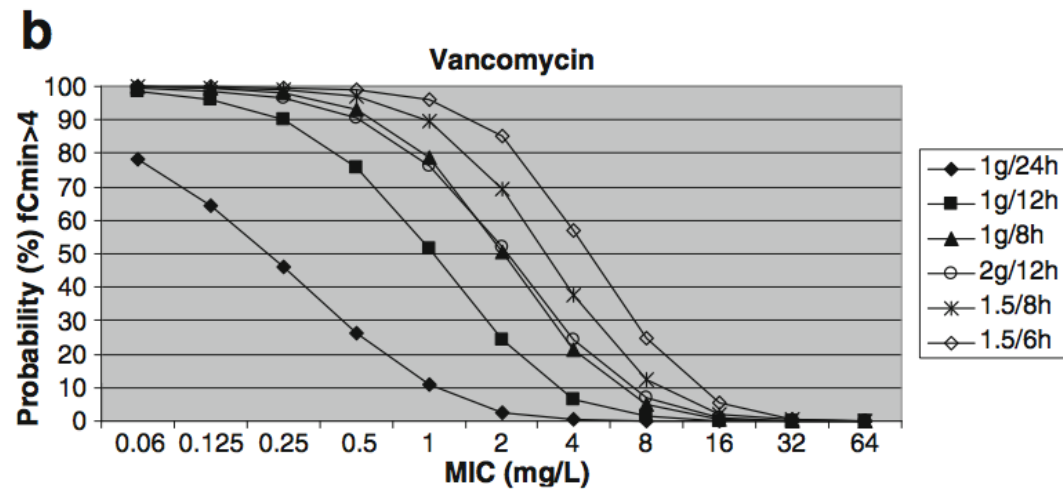
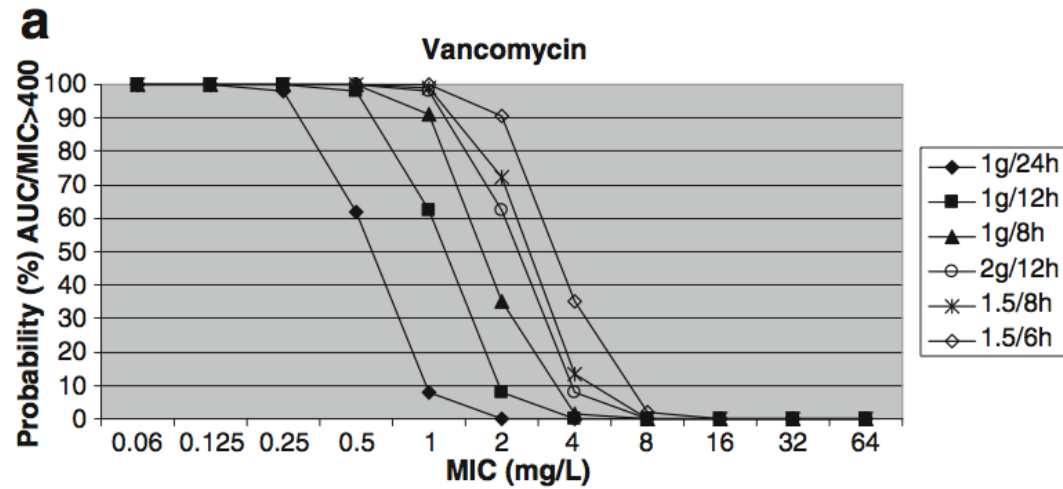
CIM FRENTE A CEPAS DE SARM

MIC(mg/L)	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	
Vancomycin										
Belgium				1.3	78.0	20.7				
United Kingdom/Ireland					1.9	78.5	19.6			
Spain					12.3	85.0	2.7			
Linezolid										
Belgium					0.3	41.4	58.3			
United Kingdom/Ireland						2.8	97.2			
Spain						4.3	85.6	9.0	1.1	
Daptomycin										
Belgium										
United Kingdom/Ireland				1.9	75.7	22.4				
Spain				41.7	57.2	1.1				
Tigecycline										
Belgium		0.3	2.6	79.6	17.5					
United Kingdom/Ireland			9.3	74.8	15.0	0.9				
Spain		4.3	43.9	46.5	5.3					




Valores pk/pd

	AUC_{24}/CIM	fC_{min}/CIM
Vancomicina	> 400	> 4
Linezolid	> 100	
Daptomicina	> 666	
Tigeciclina	> 18	

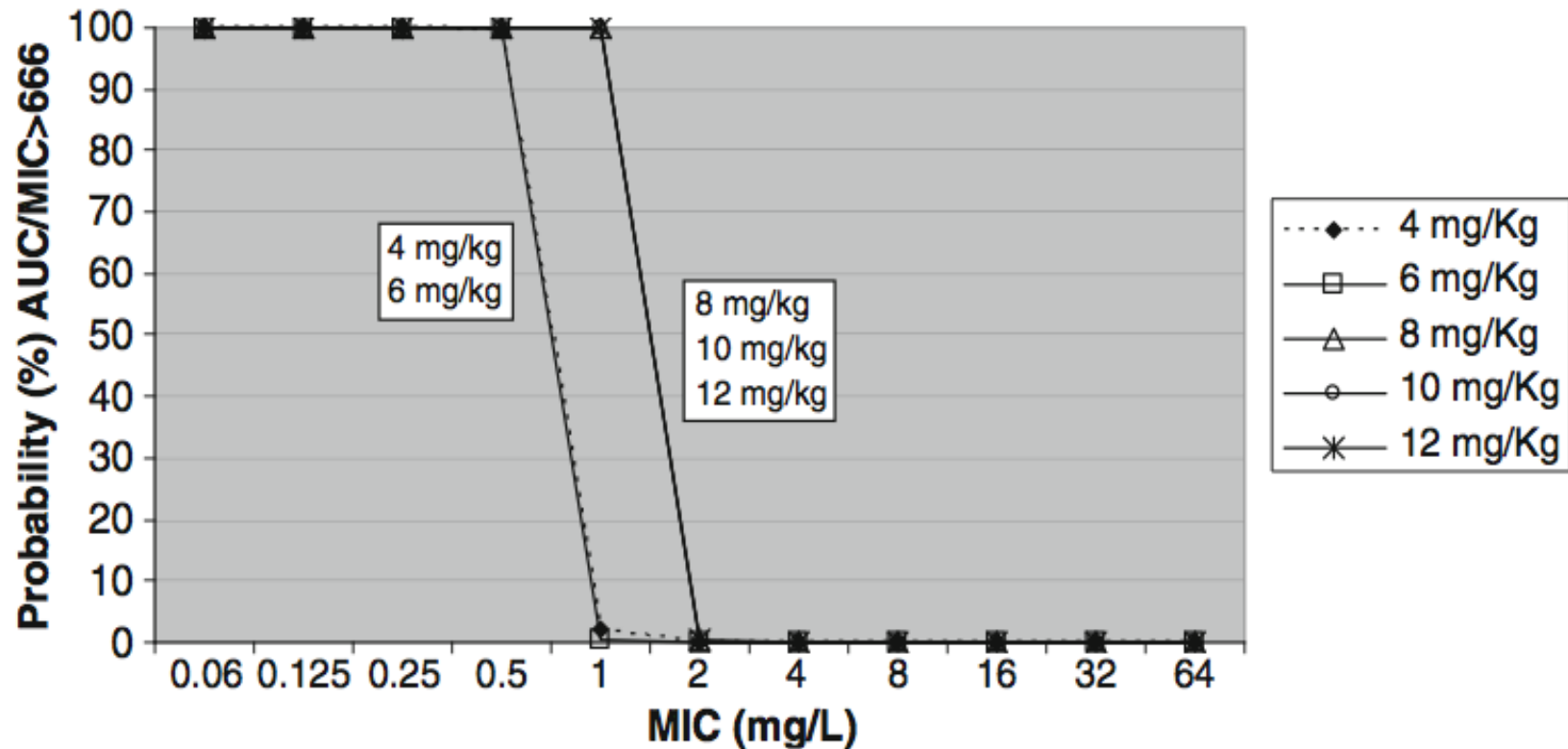
vancomicina



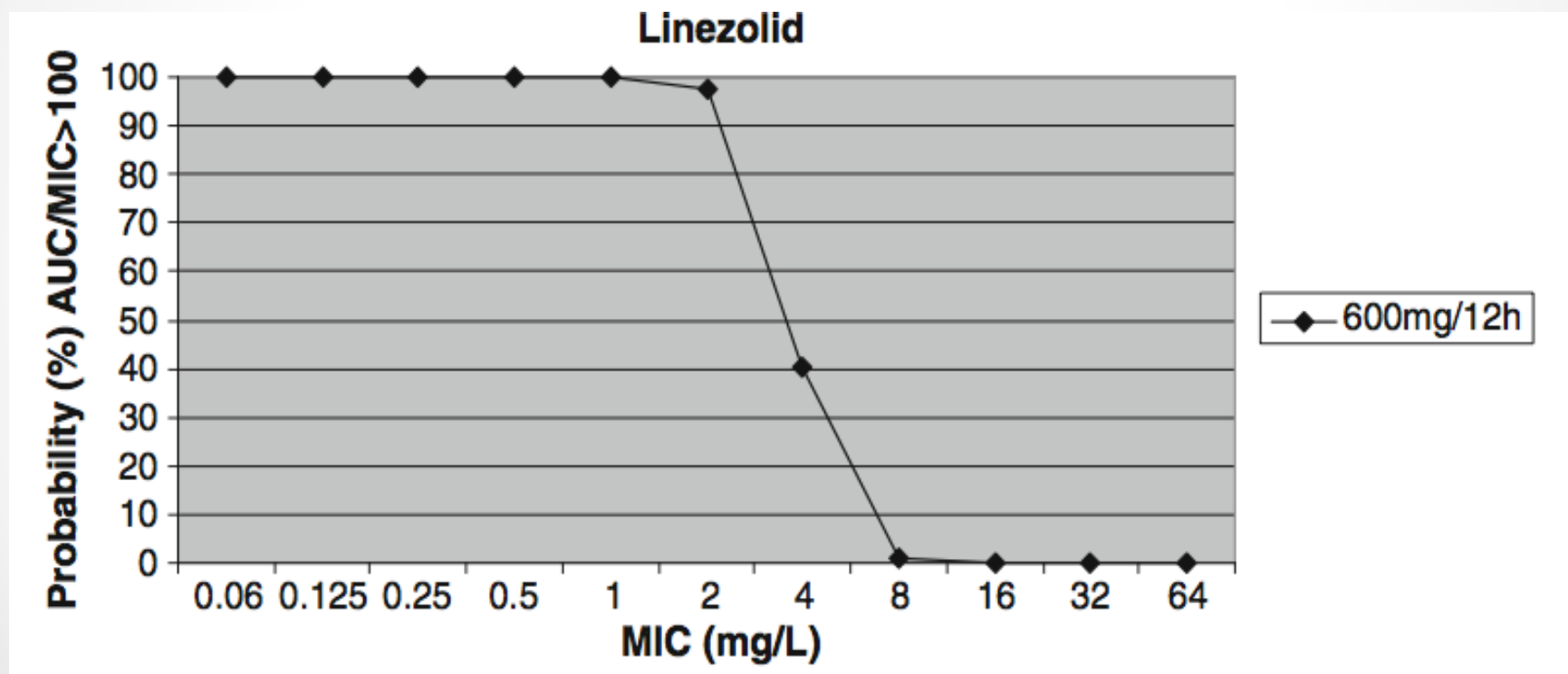
fracción de respuesta acumulada

Probability (%)						
AUC ₂₄ /MIC > 400						
	1 g q24h	1 g q12h	1 g q8h	2 g q12h	1.5 g q8h	1.5 g q6h
Belgium	51	91 	98	100	100	100
United Kingdom/Ireland	8	52	80	91 	93	98
Spain	14	65	91 	97	98	100
fC _{min} /MIC > 4						
	1 g q24h	1 g q12h	1 g q8h	2 g q12h	1.5 g q8h	1.5 g q6h
Belgium	23	71	90	87	95	99
United Kingdom/Ireland	9	47	74	72	85	94
Spain	12	54	80	77	90	96

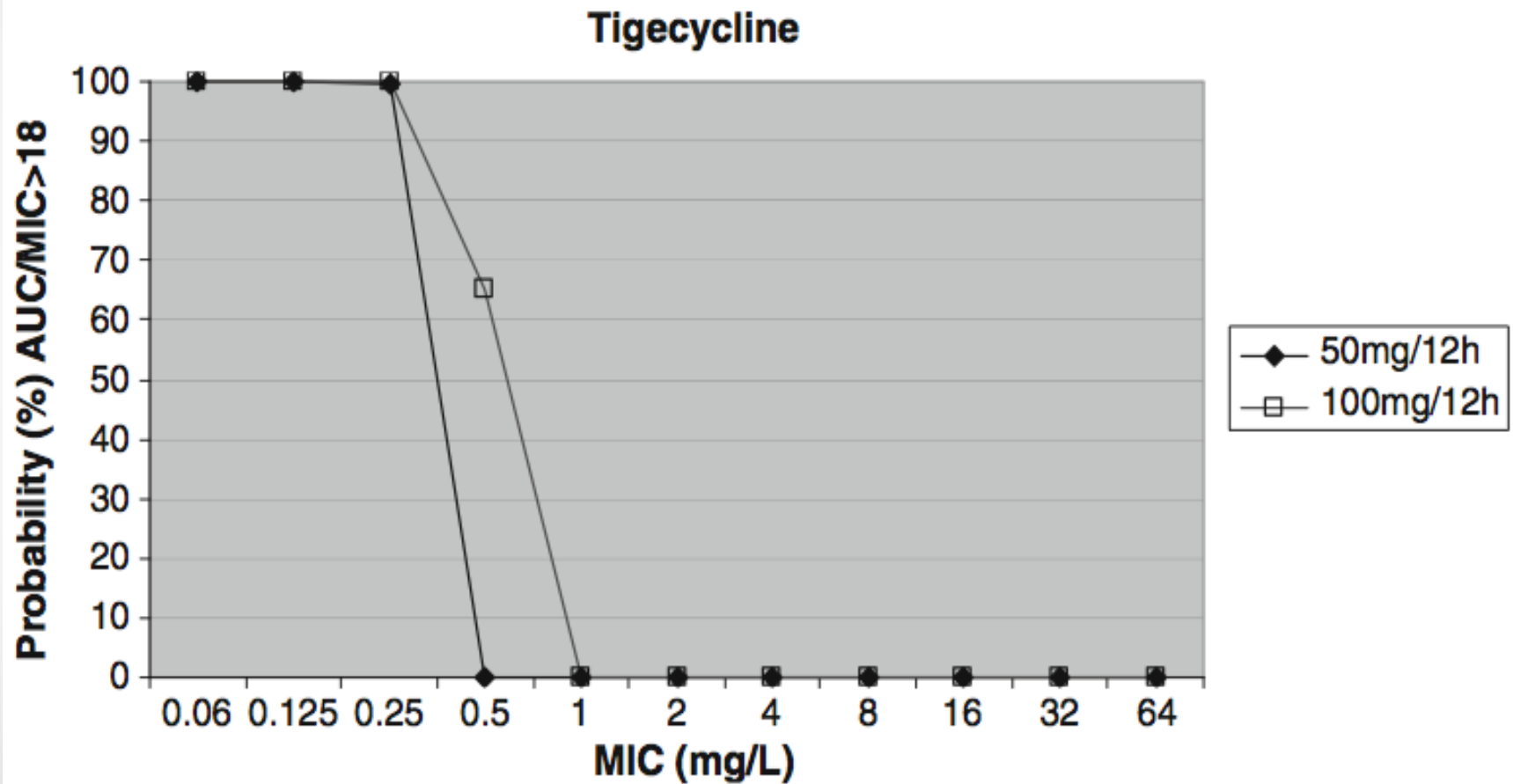
daptomicina



linezolid











tigeciclina



Fraccion de respuesta acumulada

Table 3 Expected cumulative fractions of response (CFR) for linezolid, daptomycin, and tigecycline

	Linezolid	Daptomycin					Tigecycline	
	Probability (%) AUC ₂₄ /MIC > 100 600 mg q12h	Probability (%) AUC ₂₄ /MIC > 666					Probability (%) AUC ₂₄ /MIC > 18	
		4 mg/kg	6 mg/kg	8 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	50 mg q12h	100 mg q12h
Belgium	98	-	-	-	-	-	82	100 
United Kingdom/Ireland	98	77	78	100 	100 	100	83	100  
Spain	91 	98	99 	100	100	100	94 	100

