

**Optimización del tratamiento antibiótico en paciente
pluripatológico de edad avanzada
¿Se puede mejorar la evolución?**

J. Barberán
Hospital Central Defensa “Gómez Ulla”
Madrid

Infección anciano – *Pronóstico*

Variables independientes

- Edad
 - Comorbilidad / E. funcional
 - *Setting*
 - Agente causal
-

Criterio cronológico

65

Criterio fisiológico

Infección anciano – *Características*

Predisposición

Mala respuesta

Deterioro fisiológico

Malnutrición

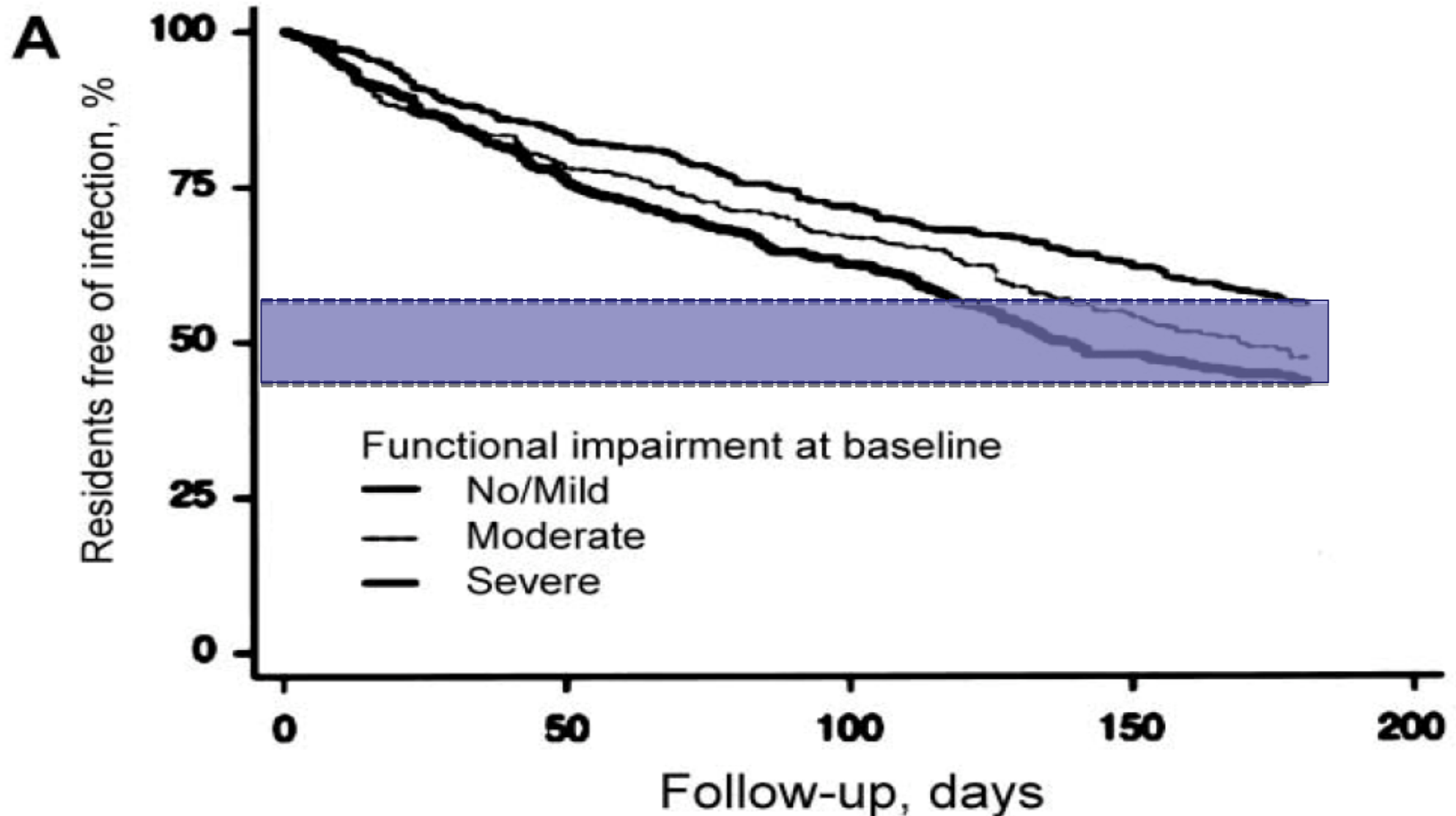
Inmunosenectud

Debilitamiento

Comorbilidad

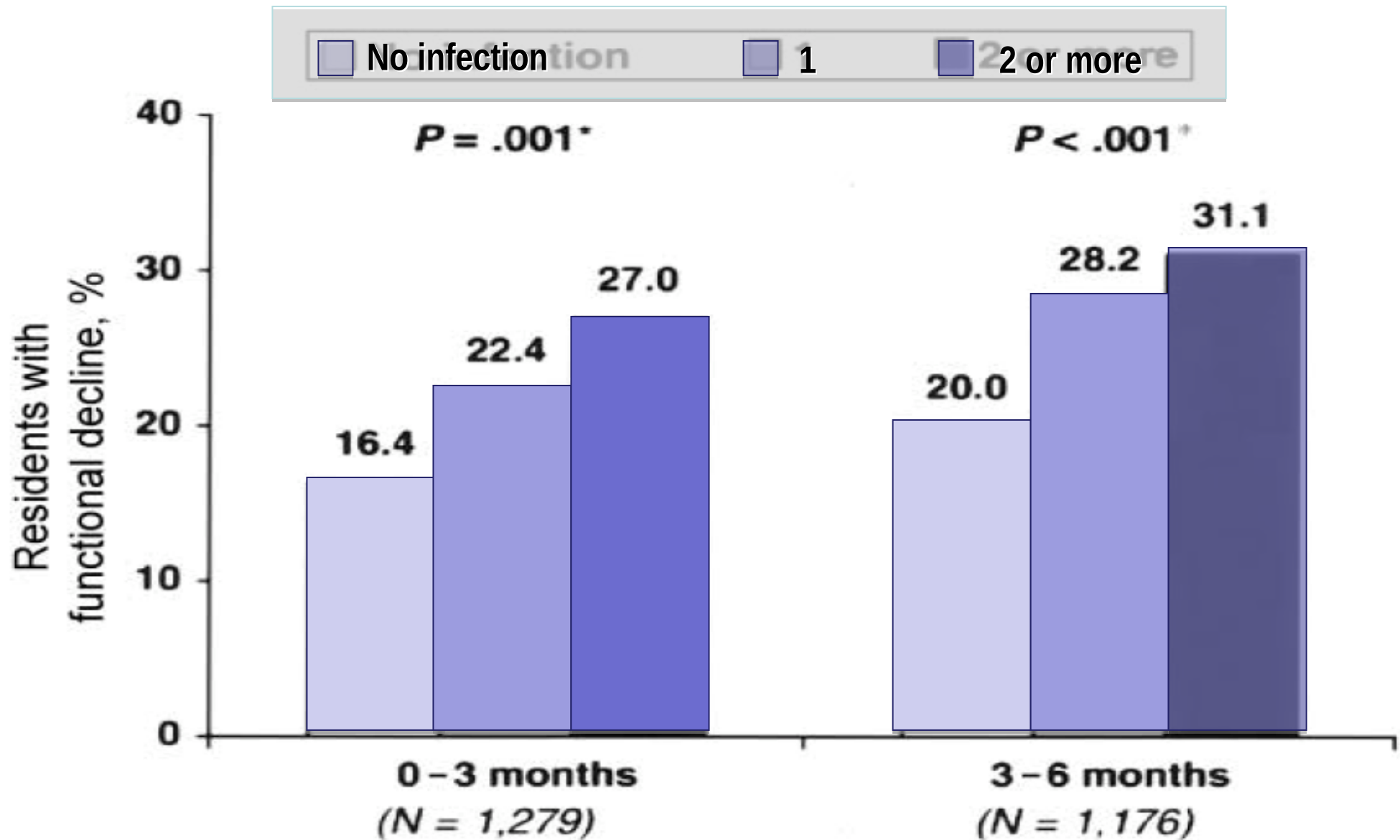
Morbi-mortalidad

Infección anciano – *Estado funcional*



Infección anciano – *Estado funcional*

B



Neumonía anciano – *Epidemiología*

Anciano

Incidencia¹

No institucionalizado

25 – 44 / 1000 habitantes

Institucionalizado

33 – 114 / 1000 habitantes

4 - 9 veces > que en < 65 años

¹Estimada

Janssens JP et al. Lancet Infect Dis 2004

Neumonía anciano – *Epidemiología*

Anciano

Mortalidad

No institucionalizado

30%

Institucionalizado

57%

Lugar infección - *Etiología*

C

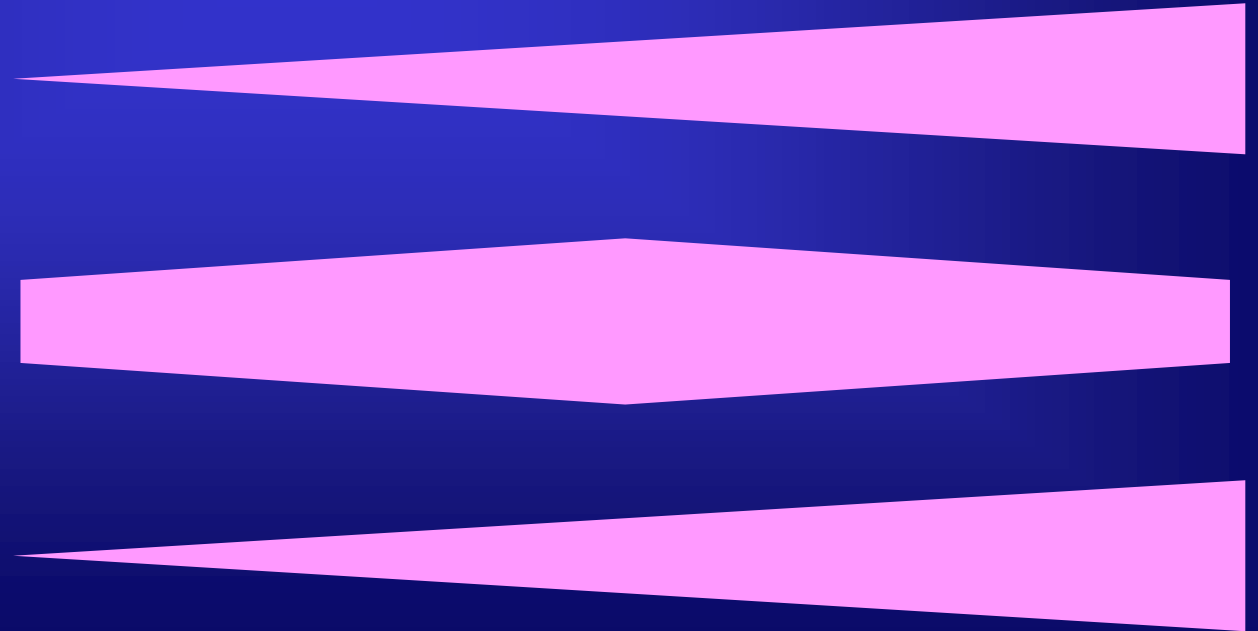
SS

H

SARM

E. coli (BLEE)

P. aeruginosa



Infección sistema sanitario - *Etiología*

**Bacterias
nosocomiales
multi-resistentes**

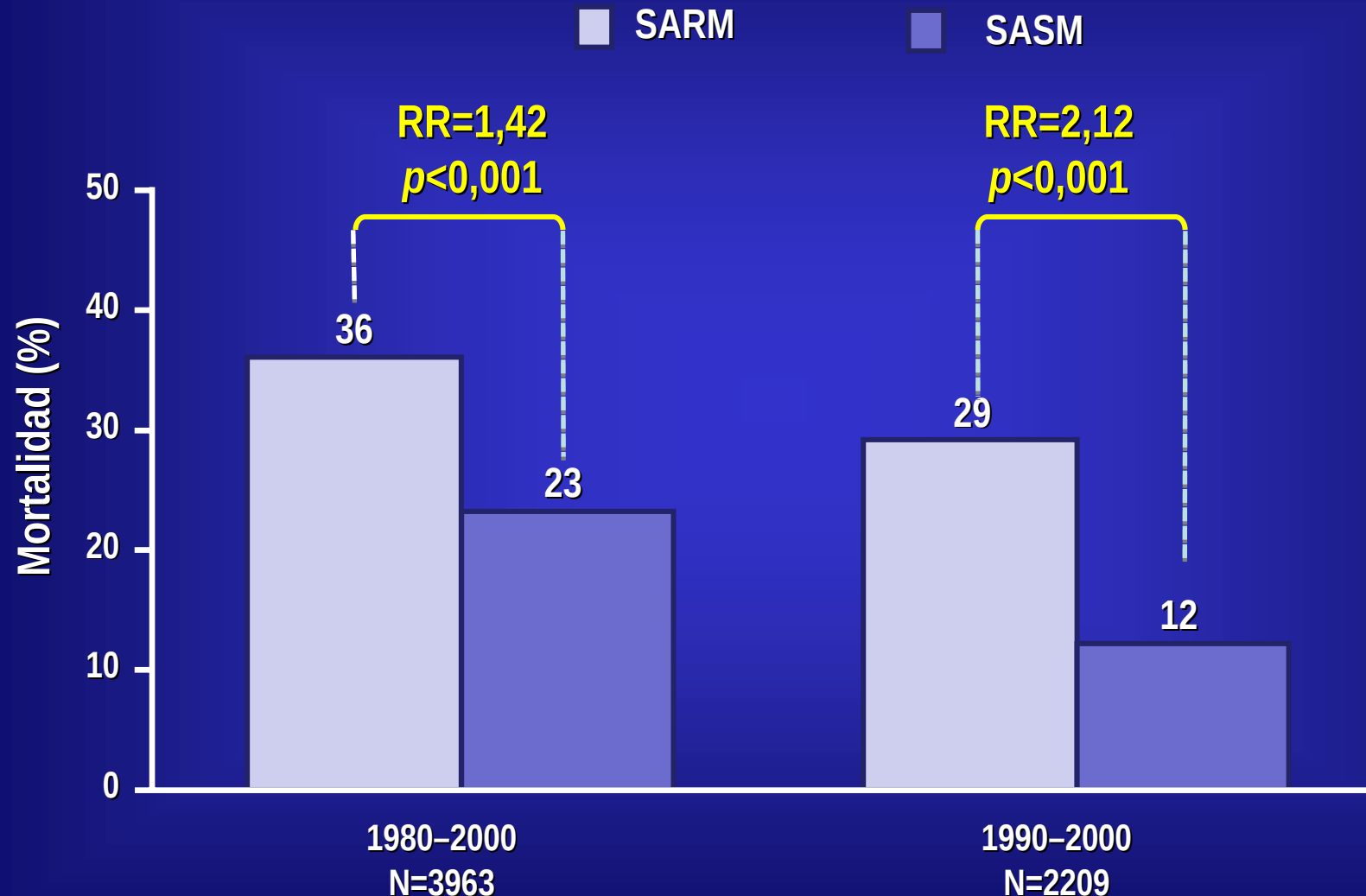
Infección anciano – *Etiología diferente*

- Antibióticos previos
- Comorbilidad / Inmunosenectud
- Alteraciones fisiológicas
- Instrumentación
- Cuerpos extraños

Infección anciano – *Agente causal*

- Factores de virulencia
- Resistencias bacterianas
- CMI

Bacteriemia *S. aureus* – Mortalidad

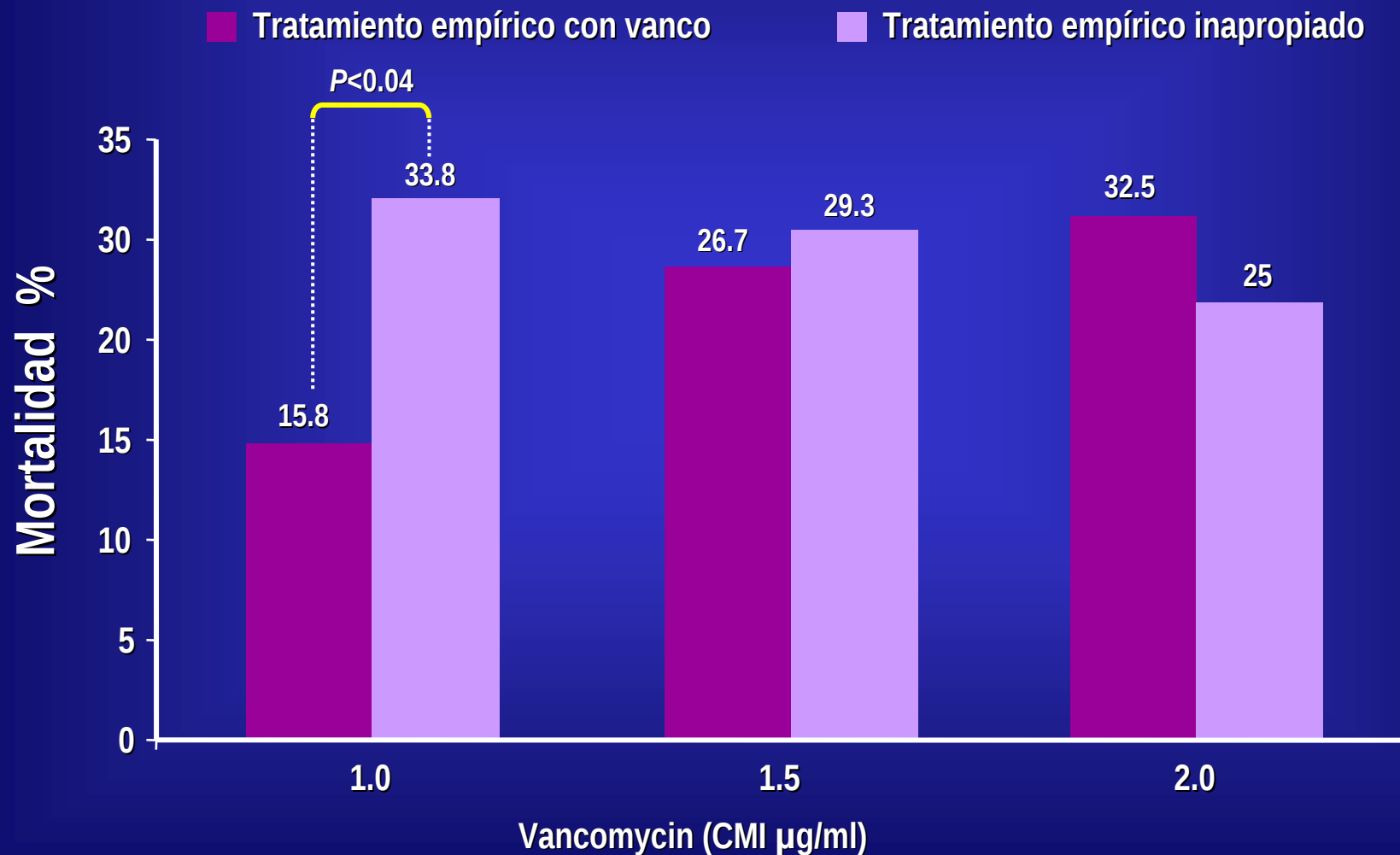


Bacteriemia *S. aureus* anciano– Mortalidad

Table 4. Multivariate Analysis of the Association Between Select Patient Characteristics and In-Hospital Mortality in Patients Aged ≥ 80 with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections

Characteristic	OR (95% CI) <i>P</i> -Value	
	Unadjusted	Adjusted
Unknown cause infection	5.8 (1.9–17.7) .001	5.2 (1.5–18.0) .008
Acute renal insufficiency	2.9 (1.1–8.3) .03	1.7 (0.5–5.7) .37
Charlson weighted index	1.3 (1.03–1.6) .03	1.2 (1.0–1.6) .10

CMI vanco – Predicción mortalidad bacteriemia SARM



CMI vanco SASM – Pronóstico bacteriemia

	CMI < 1,5	CMI ≥ 1,5	p
Gravedad de la infección	14,5%	21,7%	NS
Bacteriemia complicada	13,2%	78,3%	<0,0001
Mortalidad			
30 días	10,5%	26,1%	NS
Atribuible	3,9%	17,4%	0,083

Infección anciano – *Pronóstico*

Variables independientes

- Edad
- Comorbilidad / E. funcional
- *Setting*
- Agente causal

Variables dependientes

- Diagnóstico precoz
- Tratamiento

Infección anciano – *Diagnóstico*

- Poco expresivas
- Atípicas
- Inespecíficas

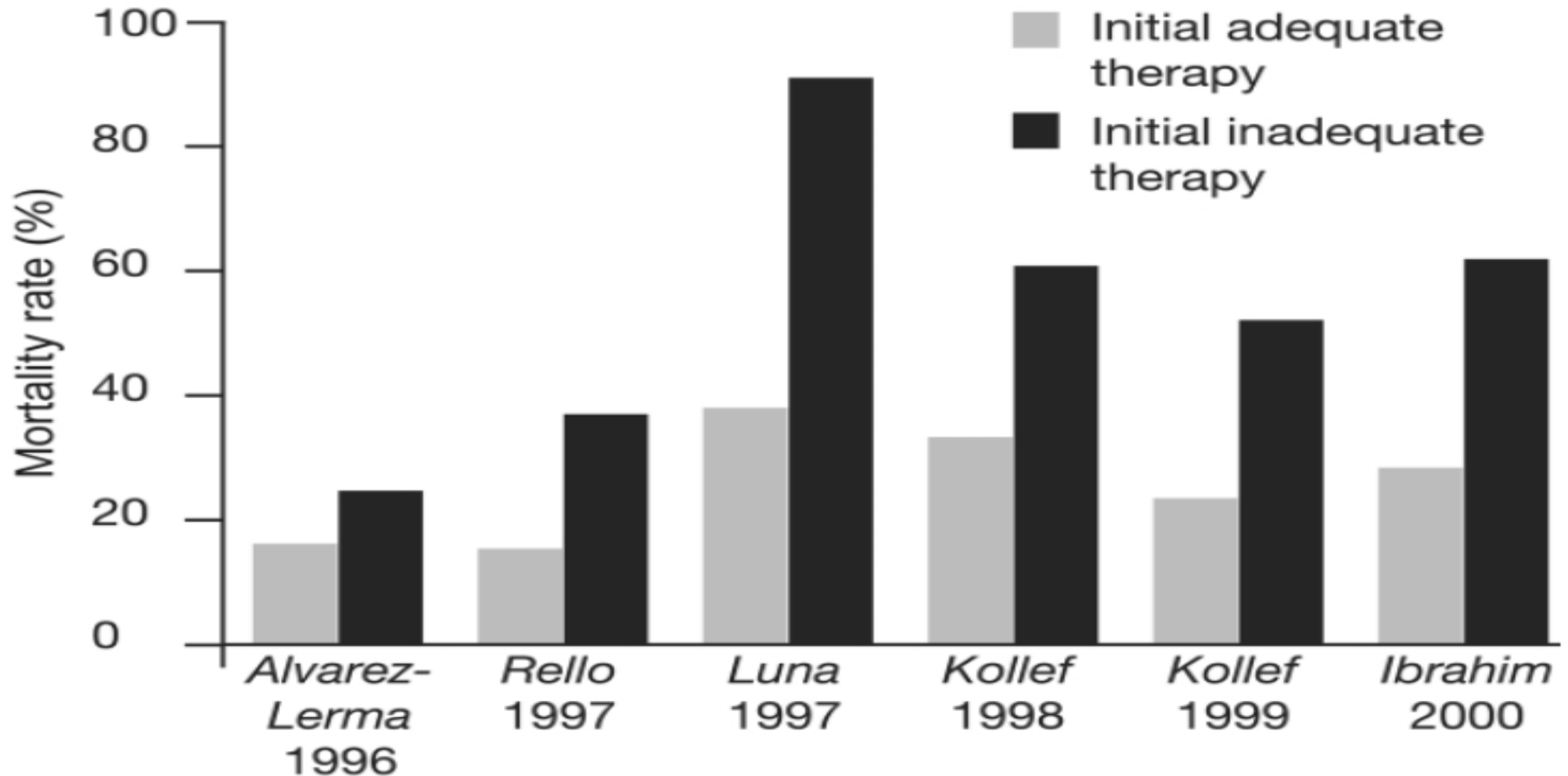
Cualquier cambio agudo e inexplicable en:
estado funcional
sensación de bienestar
esfera intelectual

Anciano – *Infección*

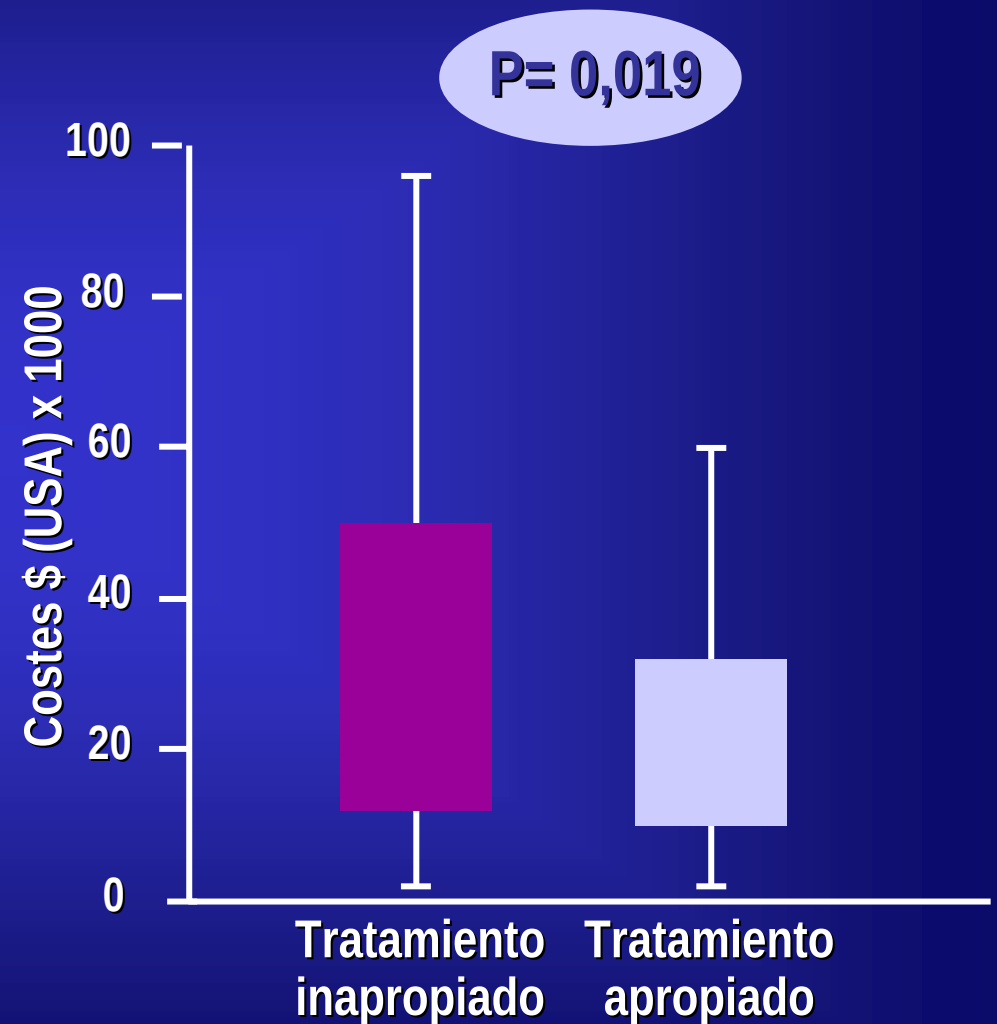
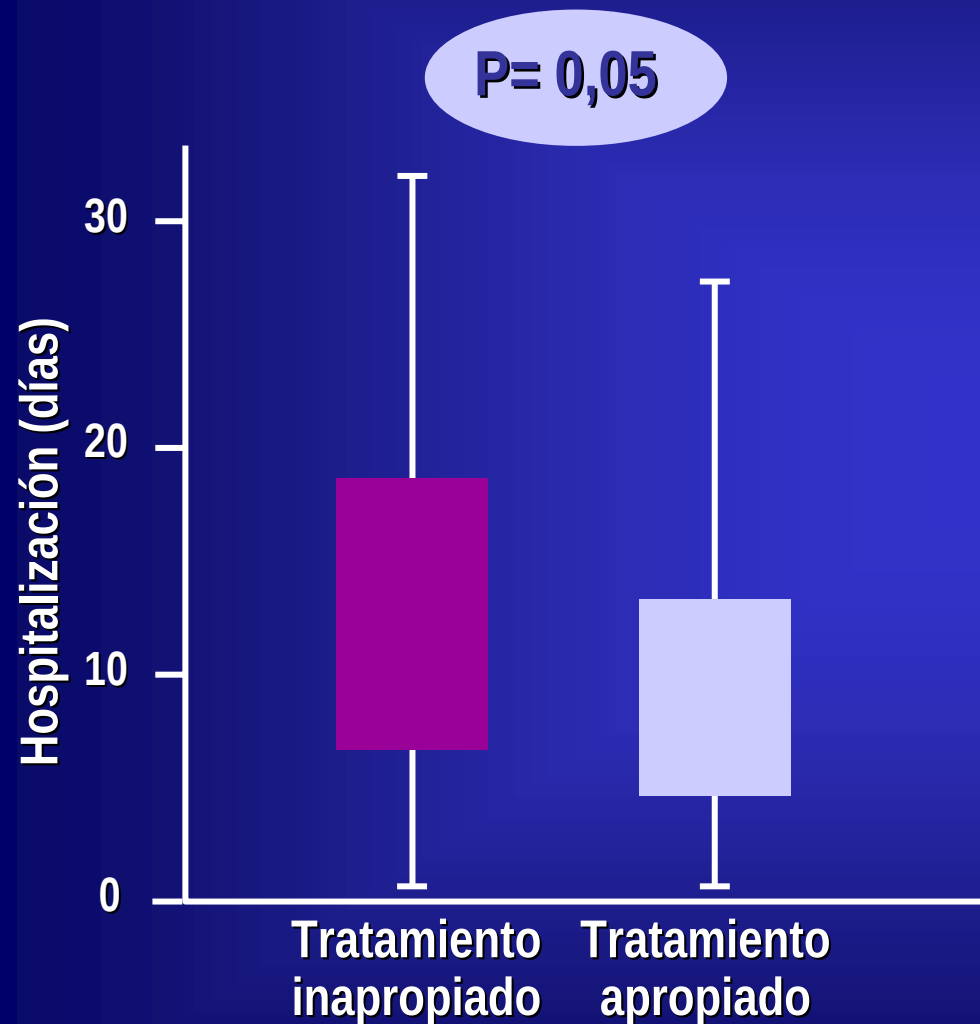
- Control infección ha aumentado supervivencia
- La infección principal causa de muerte

Tratamiento inadecuado – Mortalidad

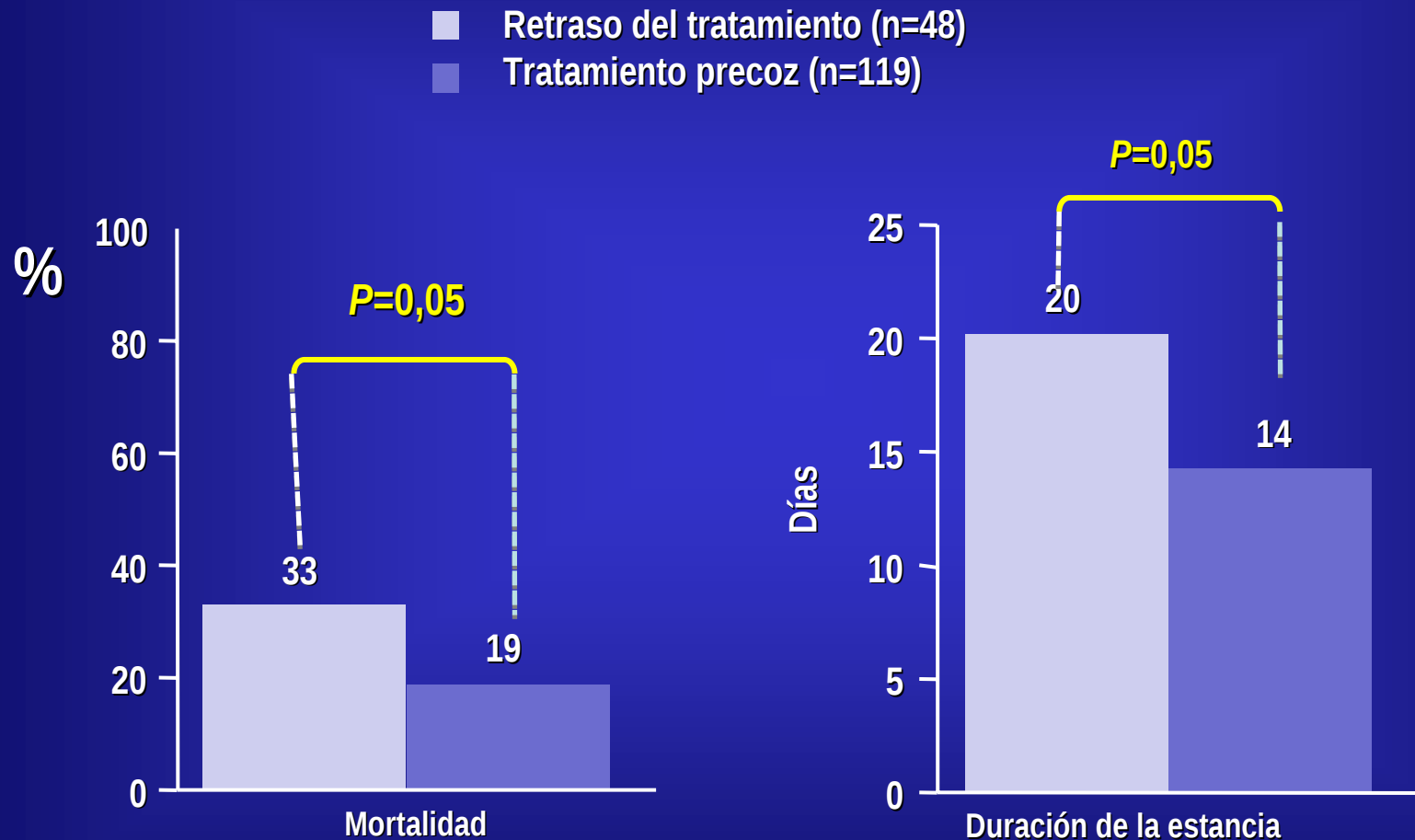
Infecciones graves en paciente crítico



Tratamiento inapropiado de SARM – Estancia hospital y costes

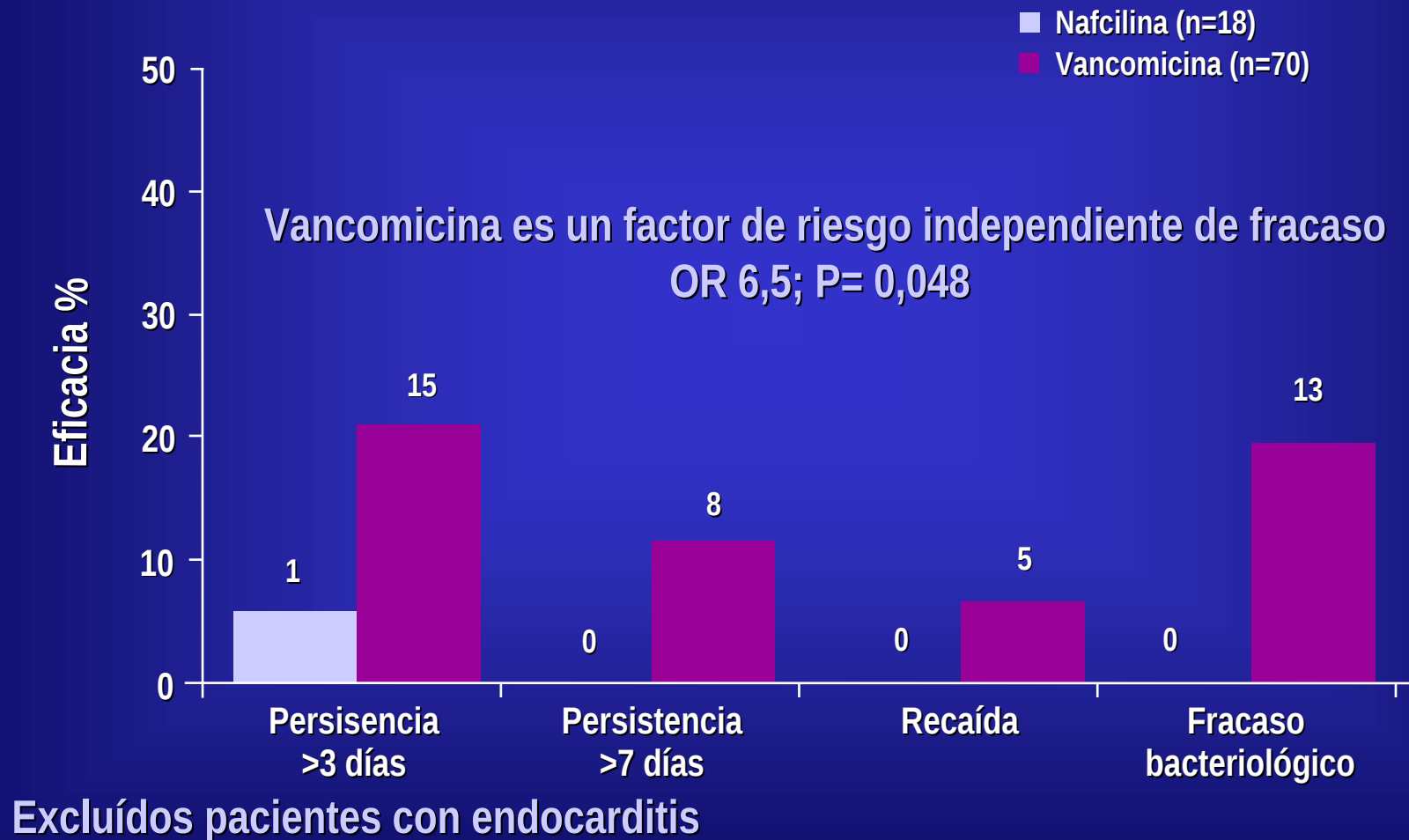


Retraso* tto bacteriemia *S. aureus* – Mortalidad y estancia

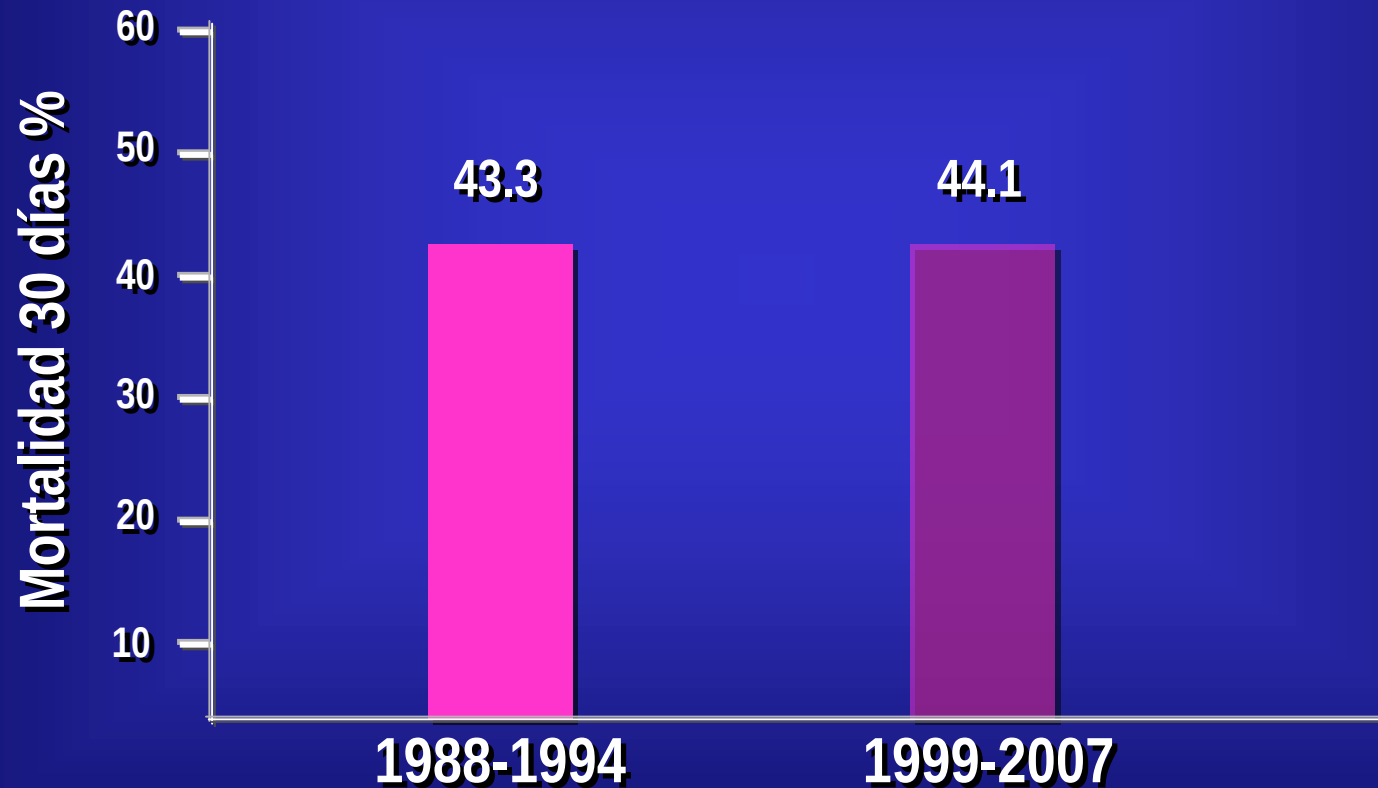


*Diferencia de 44 h

Bacteriemia SASM – Eficacia vanco vs. nafcilina



Mortalidad bacteriemia SARM – *Vancomicina*



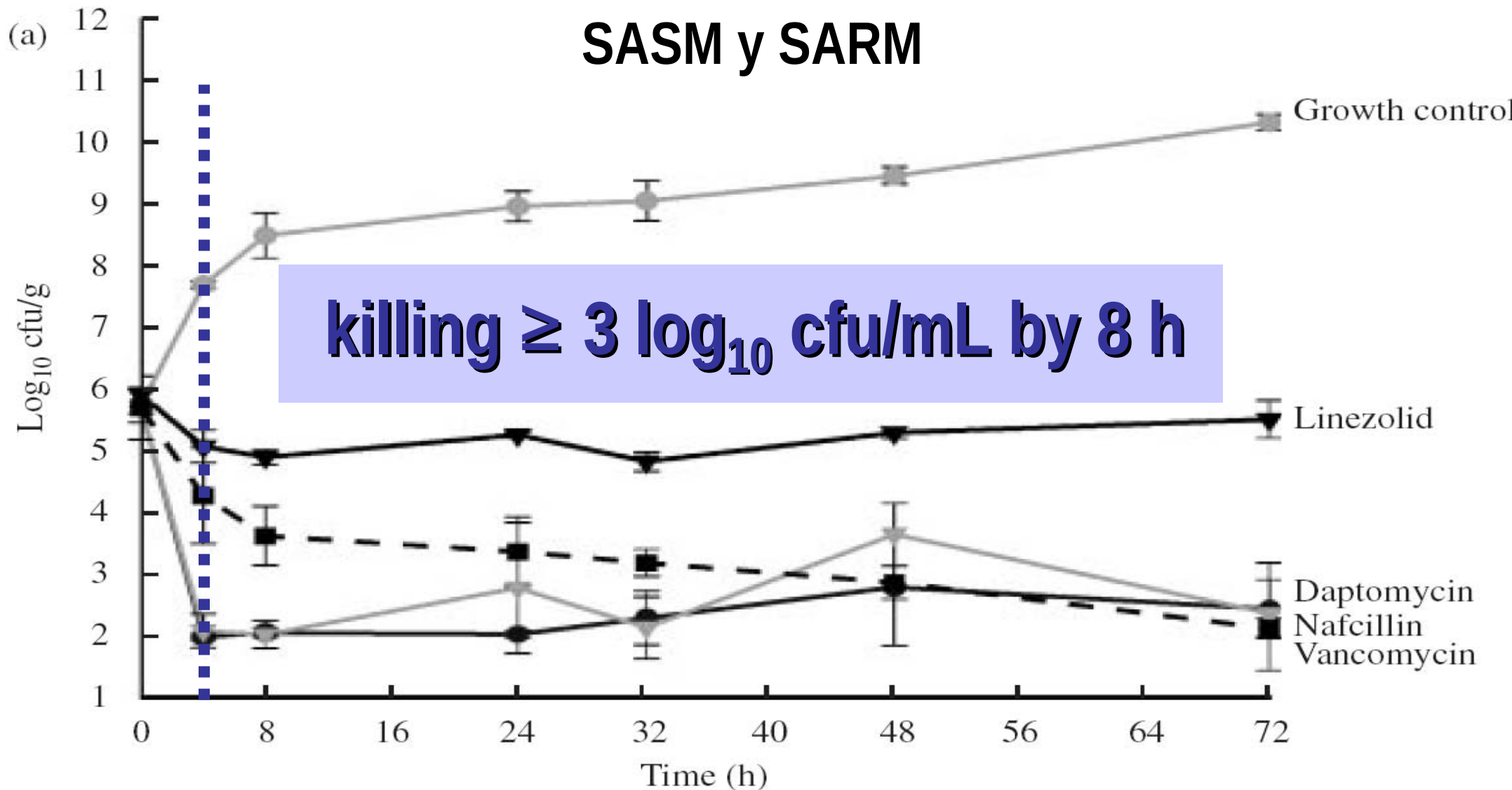
S. aureus – CMI de antibióticos

Antimicrobial agent/organism	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	Susceptible/resistant (%)
<i>S. aureus</i>				
<i>MSSA</i>				
Daptomycin	0.25		≤ 0.12 – 2	> 99.9/–
Clindamycin	≤ 0.25		≤ 0.25 – > 2	94.4/5.4
Erythromycin	≤ 0.25		≤ 0.25 – > 2	68.9/30.3
Levofloxacin	≤ 0.5		≤ 0.5 – > 4	91.4/8
Linezolid	2		0.25 – 4	100/–
Tetracycline	≤ 4		≤ 4 – > 8	96.2/3.2
TMP/SMX*	≤ 0.5		≤ 0.5 – > 2	98.3/1.7
Vancomycin	1		≤ 0.12 – 2	100/–
<i>MRSA</i>				
Daptomycin	0.25		≤ 0.12 – 4	99.9/–
Clindamycin	≤ 0.25		≤ 0.25 – > 2	53.7/46.1
Erythromycin	> 2		≤ 0.25 – > 2	5.7/94
Levofloxacin	> 4		≤ 0.5 – > 4	24/74.6
Linezolid	2		≤ 0.25 – > 8	99.9/–
Tetracycline	≤ 4		≤ 4 – > 8	93.9/5.7
TMP/SMX	≤ 0.5		≤ 0.5 – > 2	97.5/2.5
Vancomycin	1		0.25 – 4	> 99.9/–

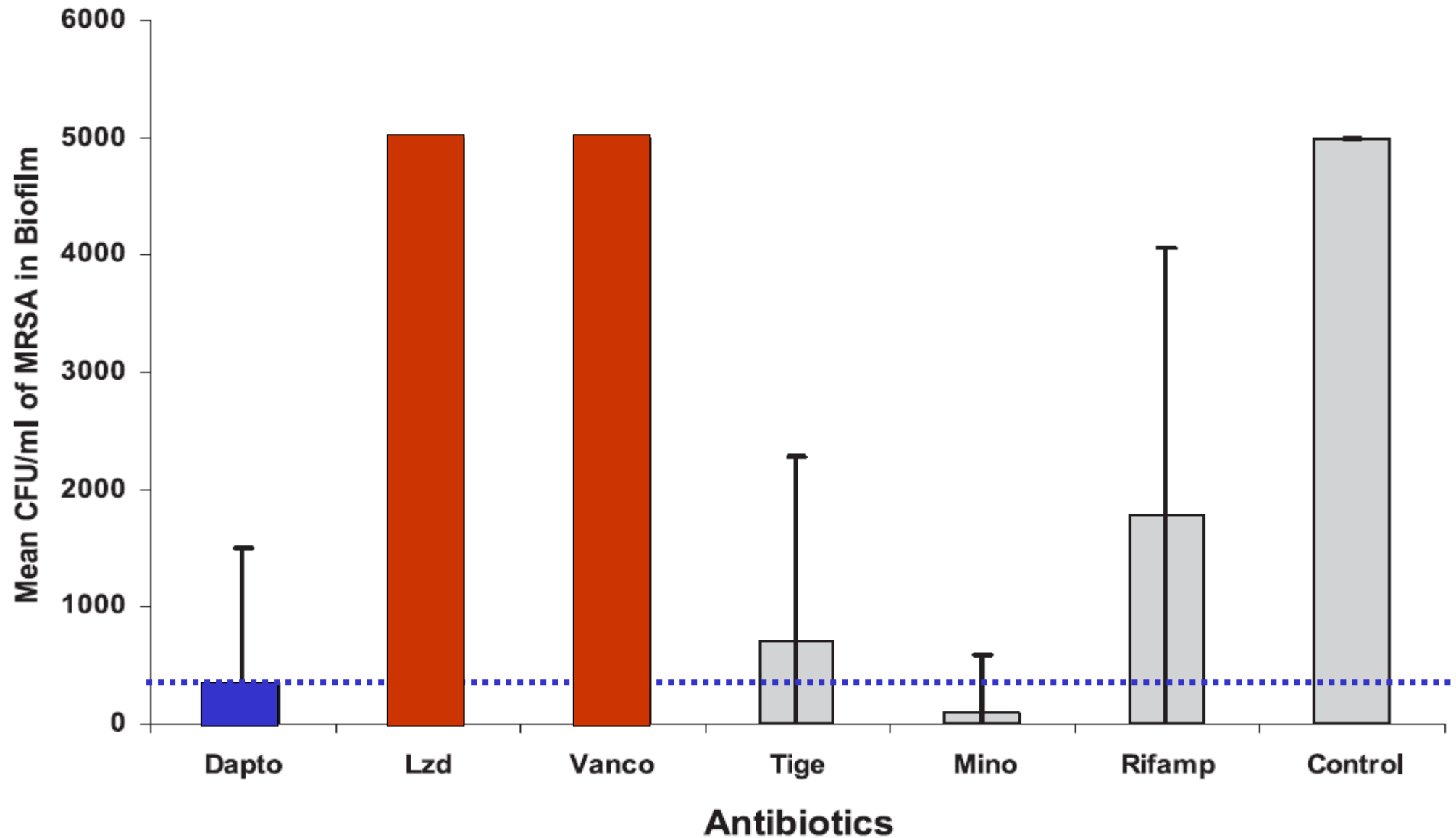
Antibióticos GP – *Tipo acción*

	Vanco	Line	Dapto	Tige
Bactericida	+	–	+	–
Bacteriostático	–	+	–	+

Daptomicina – Acción bactericida rápida

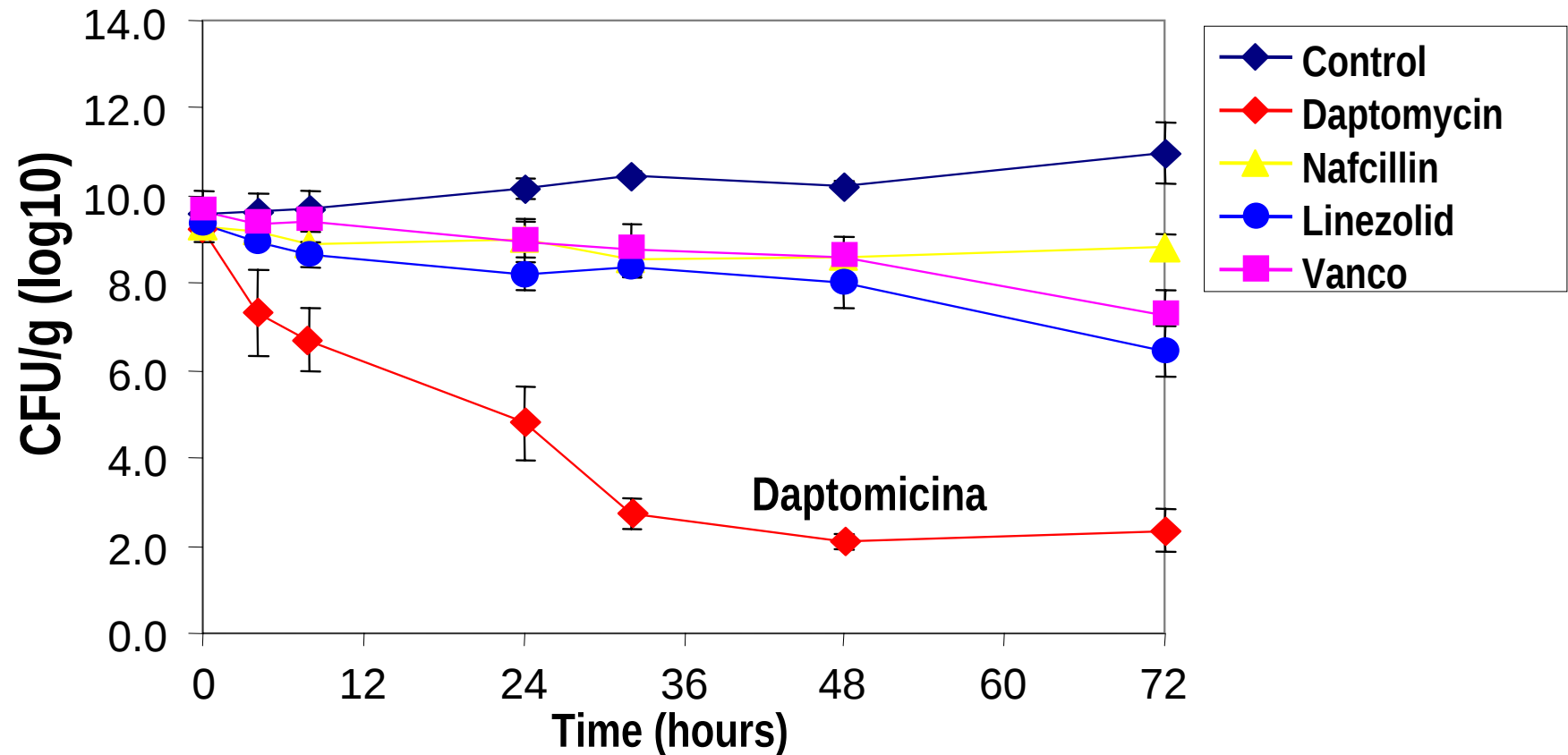


Reducción de biofilm – *S. aureus* RM



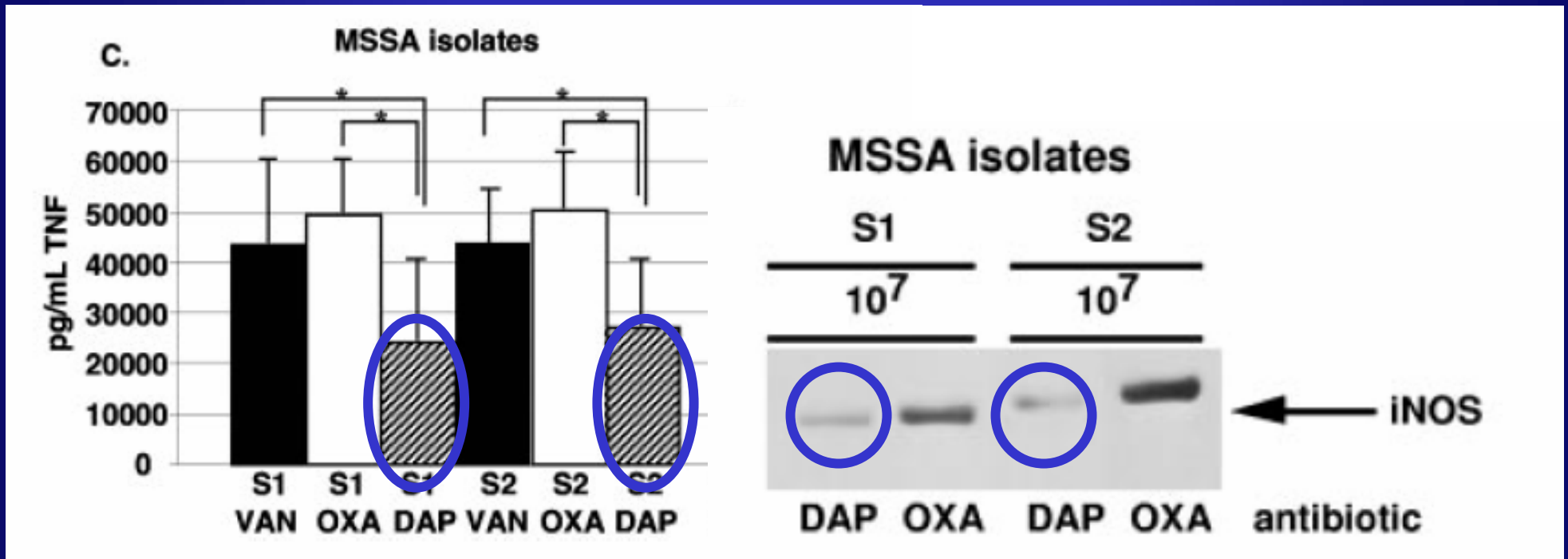
Acción bactericida – *S. aureus* fase estacionaria

Modelo farmacodinámico simulando vegetaciones endocardicas



Daptomicina – *SRIS*

Reducción de la respuesta inflamatoria macrófágica por aislados de *S. aureus* expuestos a daptomicina vs. vancomicina u oxacilina



Liberación TNF

Reducción liberación radicales
libres NO (óxido nítrico) por células

Vancomicina – PK / PD

Índice predictor eficacia en bacteriemia por *S. aureus*
 $ABC_{24h}/CMI \geq 400$

Probabilidad de alcanzar $ABC_{24h}/CMI \geq 400$

CMI 1 µg/ml

CMI 2 µg/ml

100% ← [20 µg/ml x 24 h = 480] → 0%

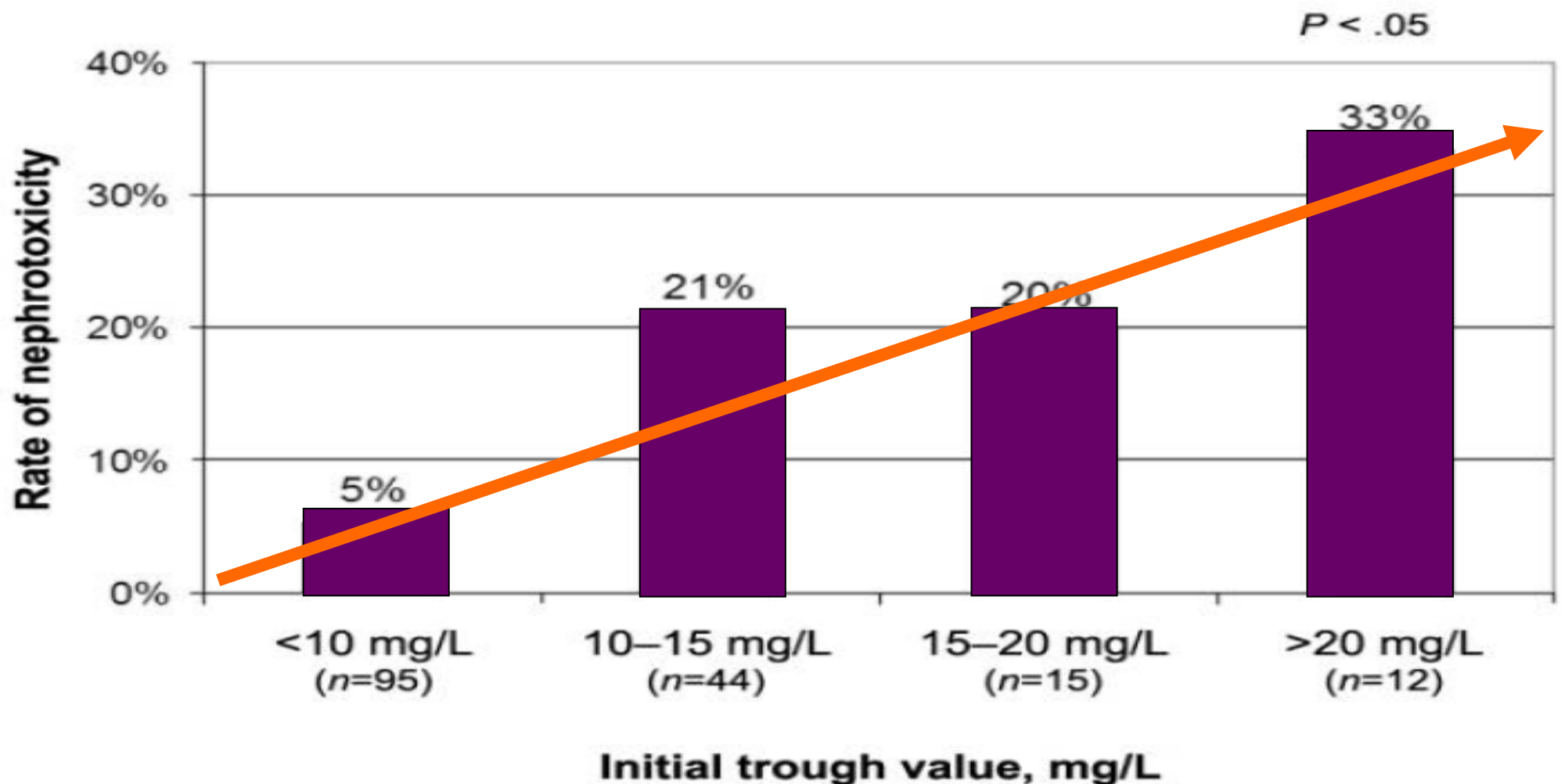
50% ← [10 µg/ml x 24 h = 240] → 0%

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

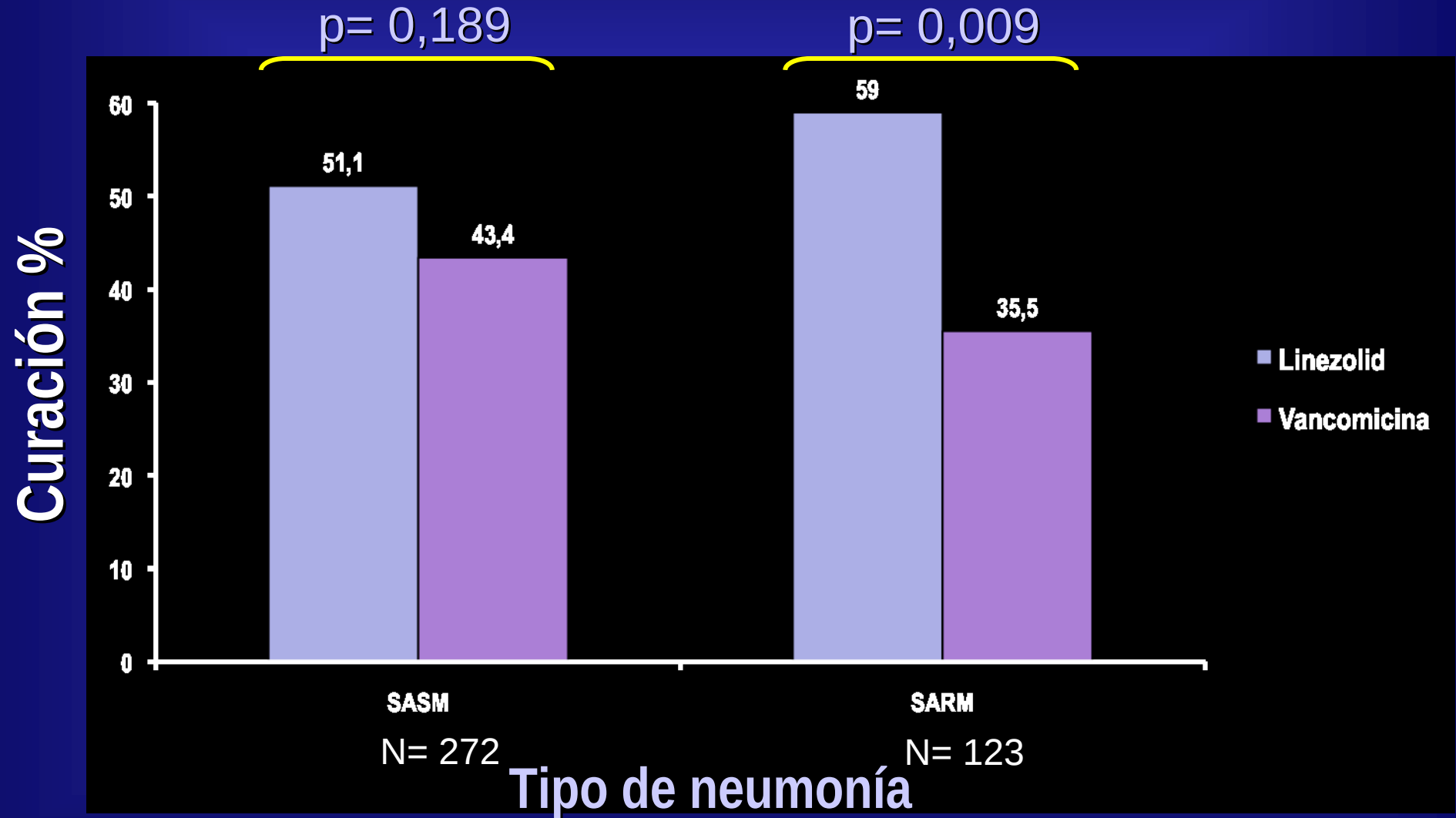
Mohr JF et al. Clin Infect Dis 2007; 44:1536-42

Jeffres MN et al Chest 2006;130:947-55

Dosis de vancomicina – Nefrotoxicidad



Linezolid vs vancomicina – Neumonía nosocomial



Bacteriemia $\pm$ endocarditis – *S. aureus*

Daptomicina

Vanco / Peni R Peni-asa
+
Genta
(4 primeros días)

6 mg/Kg/día

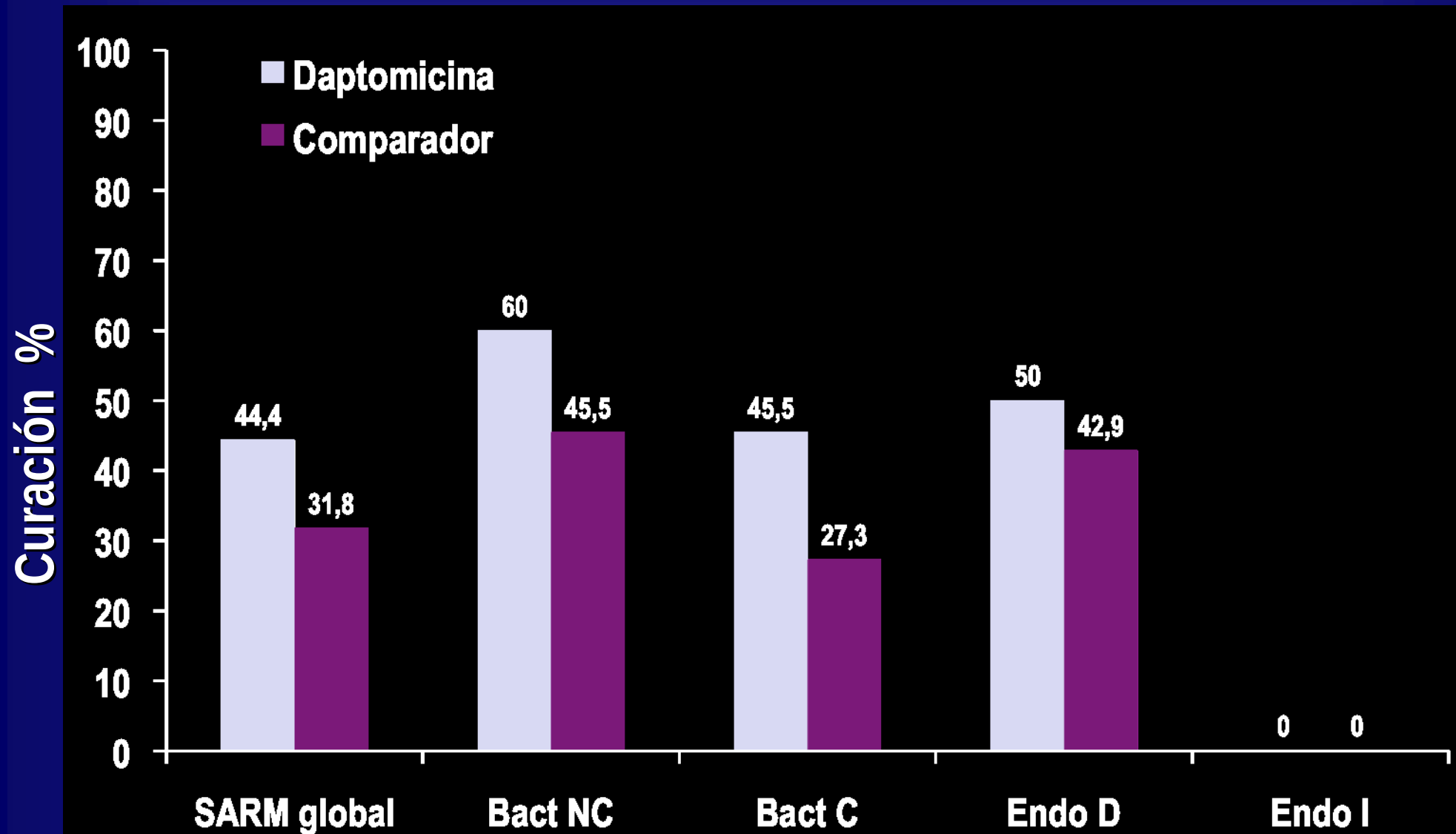
120 pacientes

Dosis habituales

115 pacientes

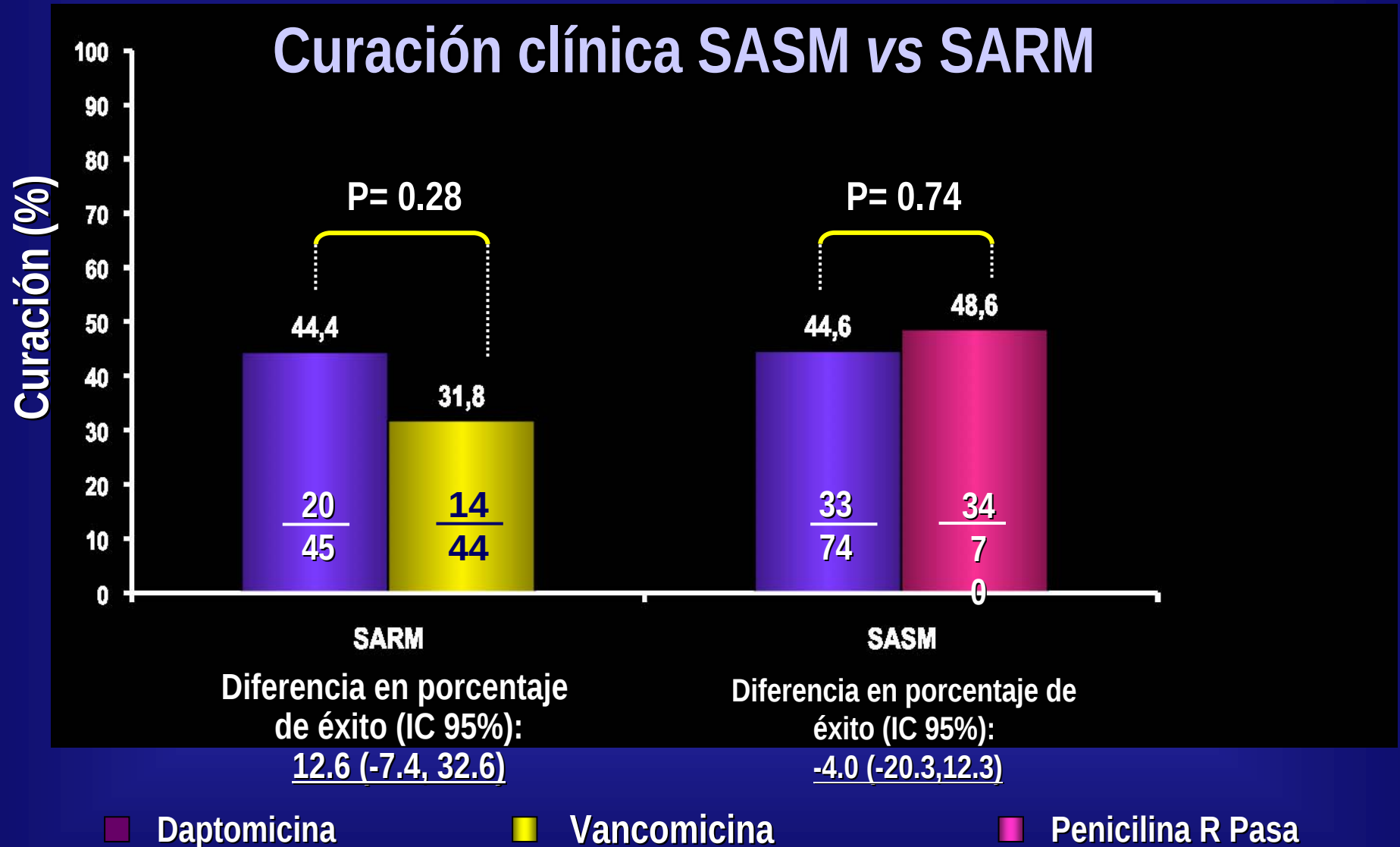
Estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto (No inferioridad)

Daptomicina vs Peni (R) a Peni-asa o Vanco – *Bacteriemia y EI*



Fowler VG et al. NEJM 2006; 355:653-65

Daptomicina vs Peni (R) a Peni-asa o Vanco – Bacteriemia y EI

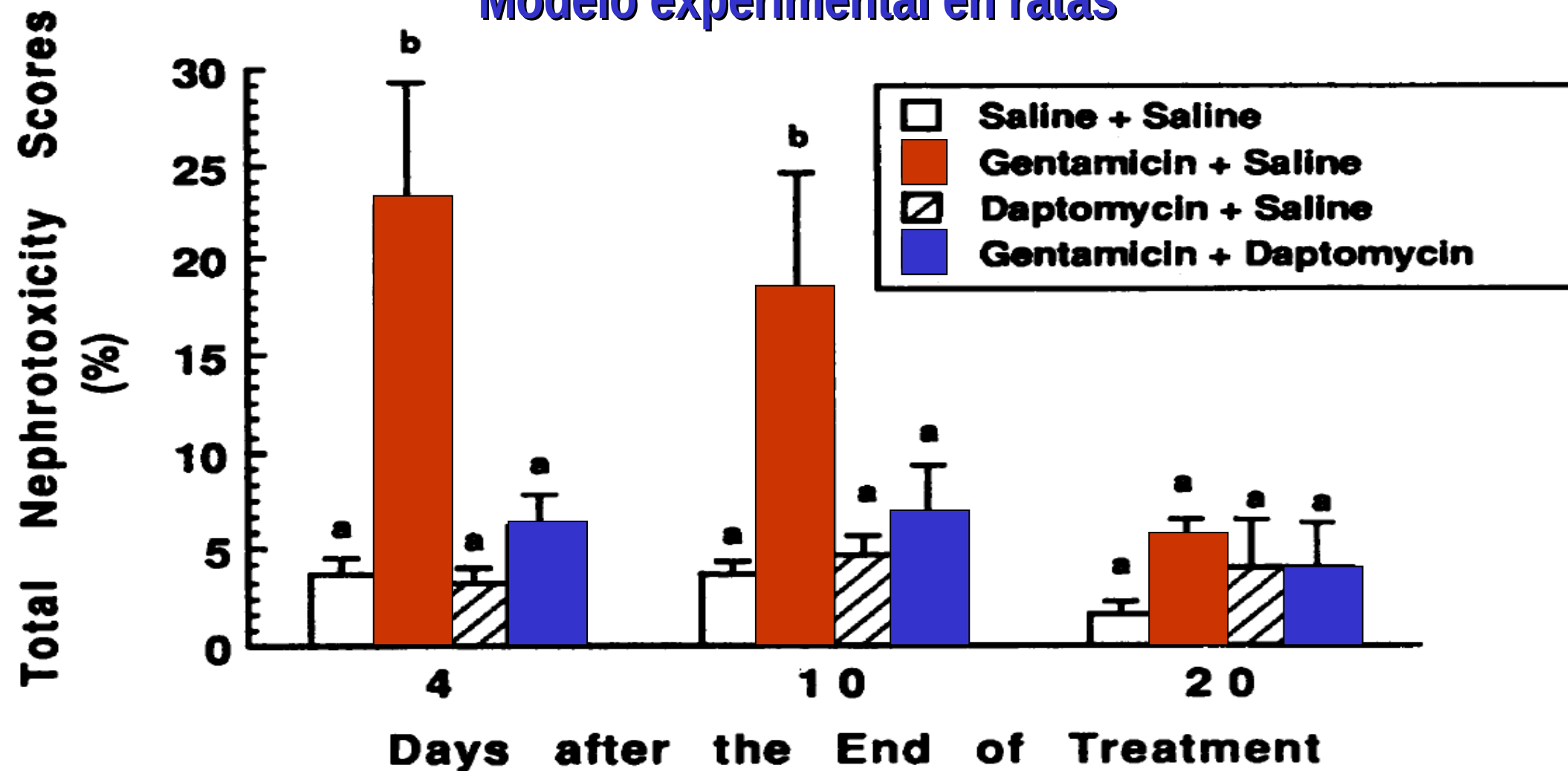


Ab antiestafilocócicos – *Toxicidad*

Efecto adverso	Dapto	Line	Tige	Vanco
Hemáticos	–	+ / + + +	–	+ +
Neurológicos	+	– / + +	–	–
Nefrológicos	–	–	–	+ + +
Digestivos	–	–	+	–
Musculares	+	–	–	–

Daptomicina – Nefrotoxicidad de gentamicina

Modelo experimental en ratas



Dosis daptomicina – Probabilidad aumento CPK

Bacteriemia por *S. aureus*

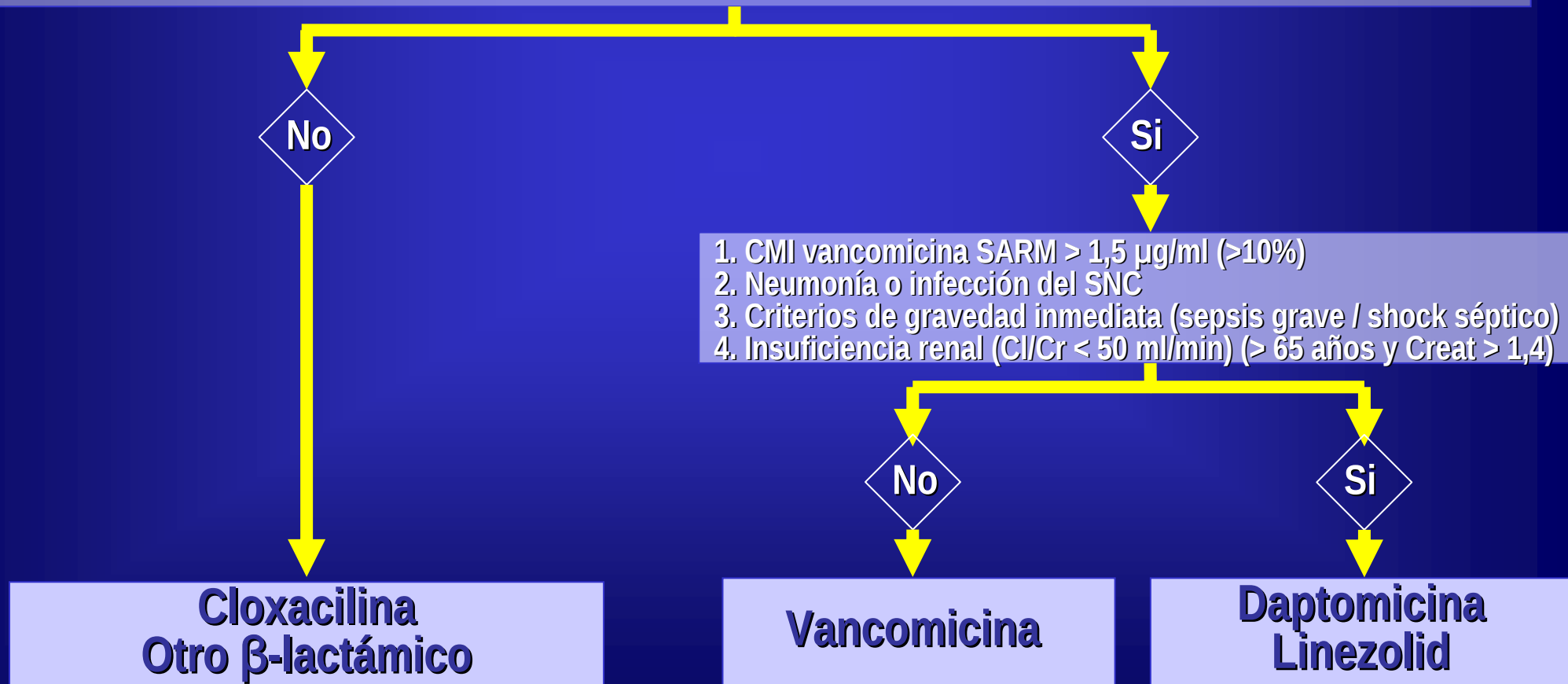
Daily dose, mg/kg	Probability of CPK elevation, %	Probability of CPK elevations associated with musculoskeletal adverse events, % ^a
4	3.73	1.24
6	6.92	2.31
8	10.7	3.57
10	15.3	5.11
12	19.5	6.49

Antibióticos SARM – *Interacciones medicamentosas*

Antibiótico	Interacciones	Consecuencias
Daptomicina	Estatinas Fibratos Ciclosporina A	Aumento CPK
Linezolid	Dopaminérgicos ISRS Metoclopramida	HTA
Vancomicina	Anfotericina B Aminoglucósidos Colistina Tenofovir	Insuficiencia renal

***S. aureus* – Tratamiento antibiótico empírico**

1. Antecedente de colonización o infección previa por SARM
2. Presencia de dos o más factores de riesgo de infección por SARM:
 - Ingreso hospitalario reciente o procedencia de una residencia geriátrica o centro socio-sanitario
 - Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos (quinolona)
 - Insuficiencia renal crónica en programa de diálisis
 - Edad > 65 años
- 3.- Alergia a los antibióticos β -lactámicos



Nuevos antibióticos – *Evidencia científica*

Infección	Dapto	Line	Tige
IPTB	+++	+++	+++
Bacteriemia	+++	+	–
Endocarditis	+++	+	–
Neumonía	–	+++	+
Infec intraabdominal	+	+	+++
IOA	++	++	+
Meningitis	+	++	–

Evidencia por ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados