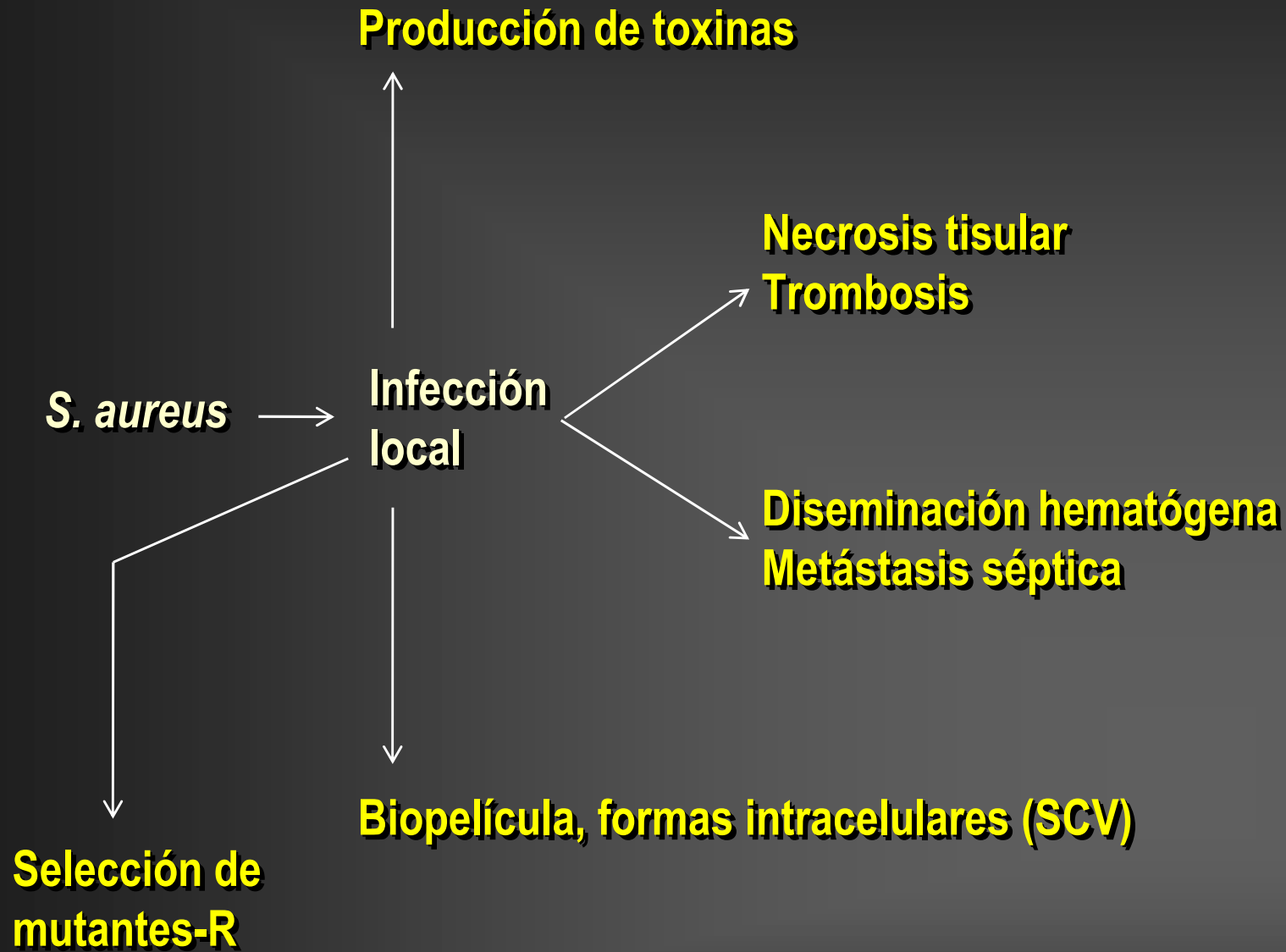


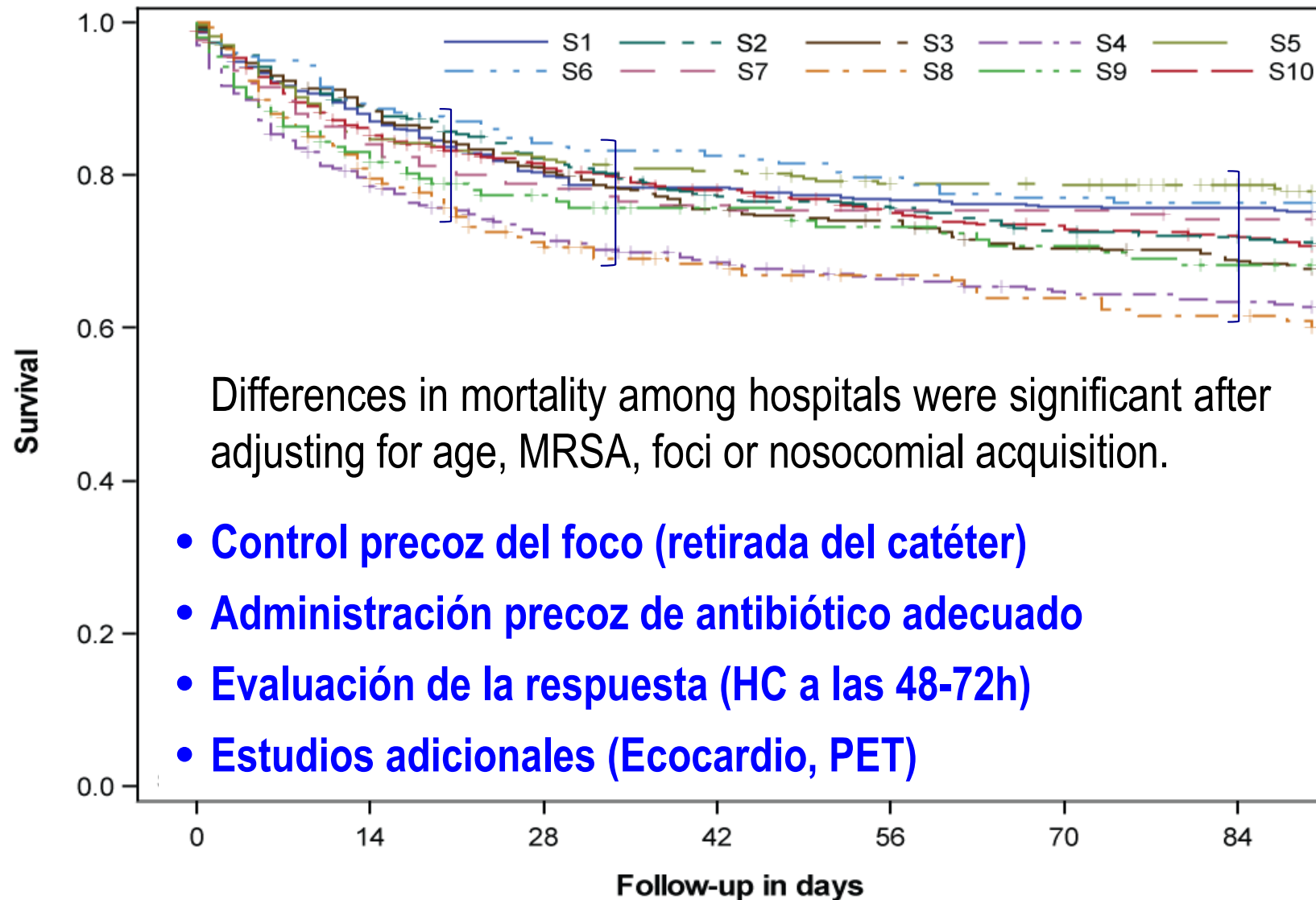
**Evidencias clínicas en las infecciones por S. aureus.
Guías de tratamiento 2013**

**Alex Soriano
Hospital Clínic of Barcelona**



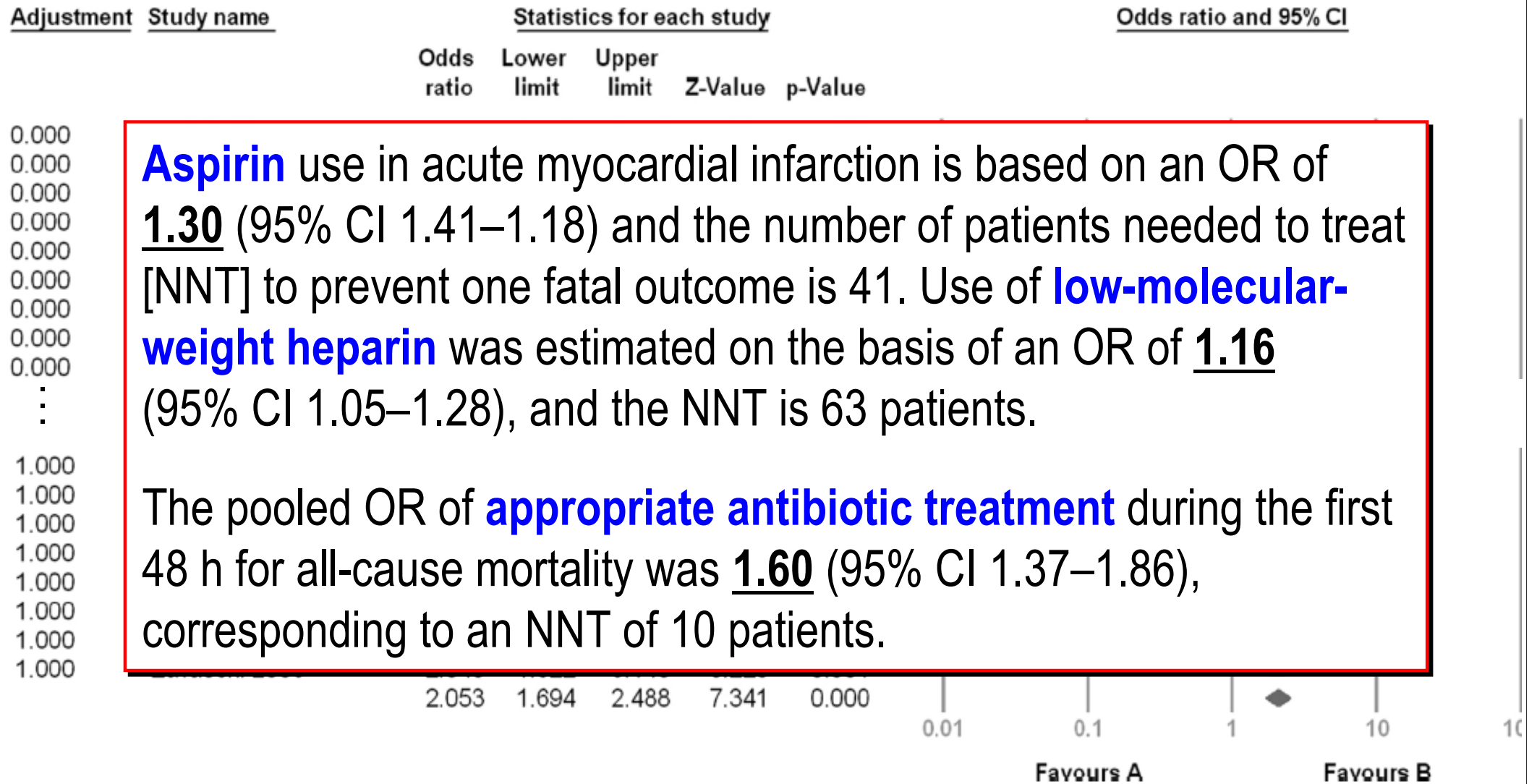
Kaasch A, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* 2013 (in press)

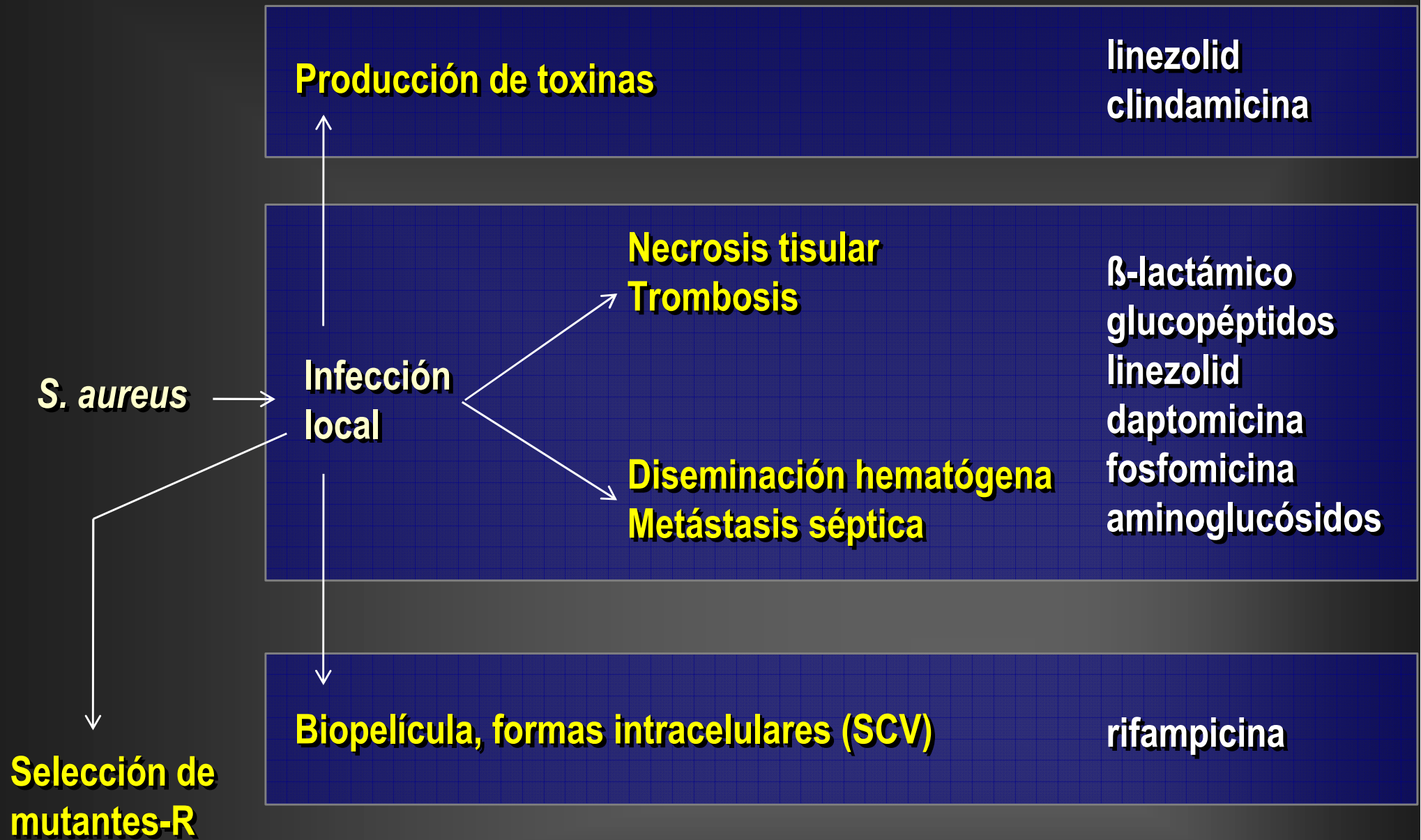
A



Paul et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis.

Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4851-63





José Mensa¹
Alex Soriano¹
Pedro Llinares²
José Barberán³
Miguel Montejo⁴
Miguel Salavert⁵
Luis Alvarez-Rocha²
Emilio Maseda⁶
Alfonso Moreno⁷
Juan Pasquau⁸
Joaquín Gómez⁹
Jorge Parra¹⁰
Javier Candell¹¹
José Ramón Azanza¹²
José Elías García¹³
Francesc Marco¹
Dolores Soy¹
Santiago Grau¹⁴
Javier Arias¹¹
Jesus Fortún¹⁵
Cesar Aristides de Alarcón¹⁶
Juan Picazo¹¹
Sociedad Española de
Quimioterapia (SEQ)
Sociedad Española de
Medicina Interna (SEMI)
GTIPO-Sociedad Española
de Anestesiología y
Reanimación

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

Revisión estructurada de los principales antibióticos con actividad anti-estafilocócica:

¹Hospital Clinic, Barcelona
²Complejo Hospitalario de La Coruña
³Hospital Universitario Montepíncipe, Madrid
⁴Hospital de Cruces, Bilbao
⁵Hospital La Fe, Valencia
⁶Hospital La Paz, Madrid
⁷Hospital Central de Asturias, Oviedo
⁸Hospital Virgen de Las Nieves, Granada
⁹Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
¹⁰Hospital Clínico San Cecilio, Granada
¹¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid
¹²Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona
¹³Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca
¹⁴Hospital Del Mar, Barcelona
¹⁵Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
¹⁶Hospital Ramón y Cajal, Madrid
¹⁷Hospital Virgen del Rocio, Sevilla

El documento consta de 70 páginas y 963 citas bibliográficas

1. β -lactámicos
2. Clindamicina
3. Cotrimoxazol
4. Daptomicina
5. Fosfomicina
6. Linezolid
7. Rifampicina
8. Teicoplanina
9. Tetraciclinas
10. Vancomicina
11. Otros
(aminoglucósidos y fluoroquinolonas)

Recomendaciones para el tratamiento según foco y la sensibilidad de la cepa

Aspectos microbiológicos:

- actividad en fase logarítmica (CMI)
- actividad en fase estacionaria
- influencia del inóculo bacteriano
- formas intracelulares
- actividad pro-inflamatoria
- actividad frente a biopelículas
- concentración que previene la mutante resistente
- actividad de combinaciones de atb

Aspectos PK / PD:

- parámetros que predicen la eficacia
- dosificación
- formas de administración
- efectos adversos

Aspectos clínicos:

- estudios aleatorizados
- estudios observacionales

Tabla 1

Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina

	SASM	SARM
Neumonía	Cloxacilina	
Infeción del sistema nervioso central Meningitis Absceso cerebral o epidural Empiema subdural Trombosis séptica de los senos venosos	Cloxacilina	
Endoftalmitis	Cloxacilina sistémica ± intravítrea Linezolid	

Gonzalez C. et al. Bacteremic pneumonia due to *S. aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms.

***Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7.**

muertes / n° tratados (%)

Antibiótico

SASM

SARM

cloxacilina

0 / 10

-

vancomicina

8 / 17 (47)

10 / 20 (50)

Lodise TP et al. Impact of Empirical-Therapy Selection on Outcomes of Intravenous Drug Users with Infective Endocarditis Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*.

Arch Intern Med 2006;166:2138–214

outcome	Mortality (%)			p
	β -lactam (n=44)	Vancomycin (n=28)	Van $\rightarrow\beta$ -lact* (n=22)	
Global	5 (11.4)	11 (39.3)	9 (40.9)	0.005
LSE	3 (27.3)	6 (66.7)		0.08
RSE	2 (6.1)	5 (26.3)		0.04
Definitive IE	5 (13.9)	11 (40.7)		0.02

* Mean duration of vancomycin was 3 days

Eficacia de vancomicina en bacteriemia debida a SASM comparada con β -lactámicos

Gonzalez C. et al.

***Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7**

Fortun J. et al.

***Clin Infect Dis* 2001; 33: 120-5**

Chang F et al.

***Medicine (Baltimore)* 2003;82:333–339**

Lodise TP, et al.

***Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3731-33**

Stryjewski ME et al.

***Clin Infect Dis* 2007; 44: 190.**

Sung-Han K, et al.

***Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 192-7**

El tratamiento empírico con vancomicina en bacteriemia por SASM se asoció a peor pronóstico que aquellos que recibieron un β -L (fracaso o muerte)

En determinadas circunstancias, el empleo de un β -lactámico, puede no ser la mejor opción terapéutica, al menos en monoterapia. Entre ellas se incluyen:

1. las infecciones que cursan con formación de biopelículas, especialmente sobre material protésico, o con la existencia de variantes fenotípicas de colonia pequeña,

2. las infecciones graves originadas por cepas productoras de leucocidina de Panton-Valentine,

3. las infecciones localizadas en áreas poco accesibles al betalactámico administrado por vía sistémica (globo ocular y las colecciones supuradas no drenadas).

Lipsky BA, et al. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 17-24

Tipo de infección	% de curación		p
	LNZ	AMC	
<u>Celulitis</u>	79	74	> 0.1
<u>Úlcera infectada</u>	81	68	0.01
<u>Isquemia</u>	81	66	> 0.05

* estudio aleatorizado (2/1), abierto, multicéntrico. 361 pacientes

***Efficacy of penicillin, clindamycin or linezolid in streptococci
myositis***

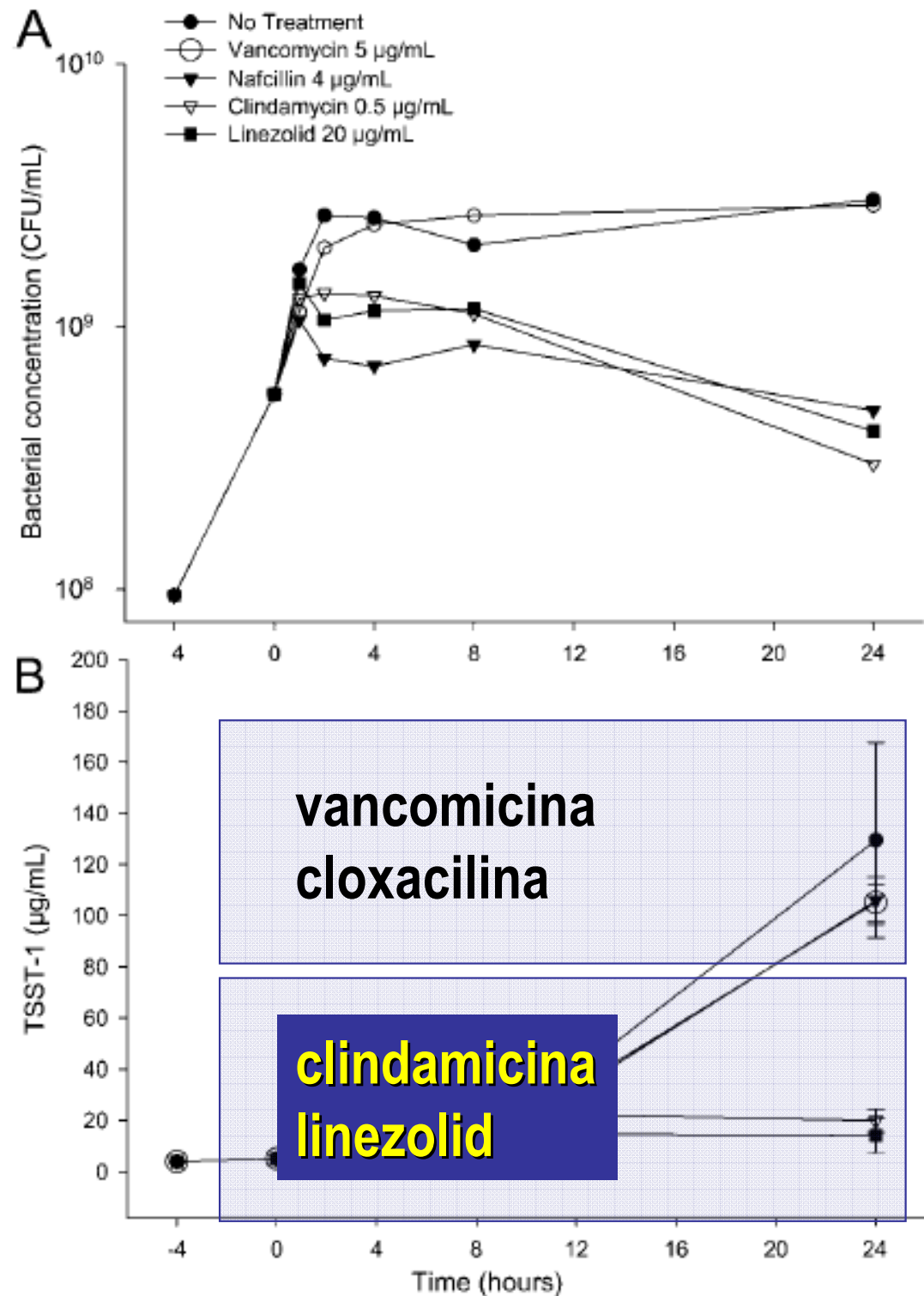
	% dead animals	Days from incubation
• without treatment	100	5
• penicillin	100	9
• clindamycin / linezolid	20	12

*** Injection of 10^8 CFU/mL of β HSA**

Stevens DL, et al
Clin Infect Dis 2006

Acción antibacteriana

Producción de toxinas



Presentación clínica

18^h : 04'

Dolor, edema, eritema.

T^a 37,8 C y TA 80/50, FC 104x'.



cefotaxima + linezolid

Cabe considerar vancomicina entre los antibióticos de primera elección si se cumplen los siguientes criterios:

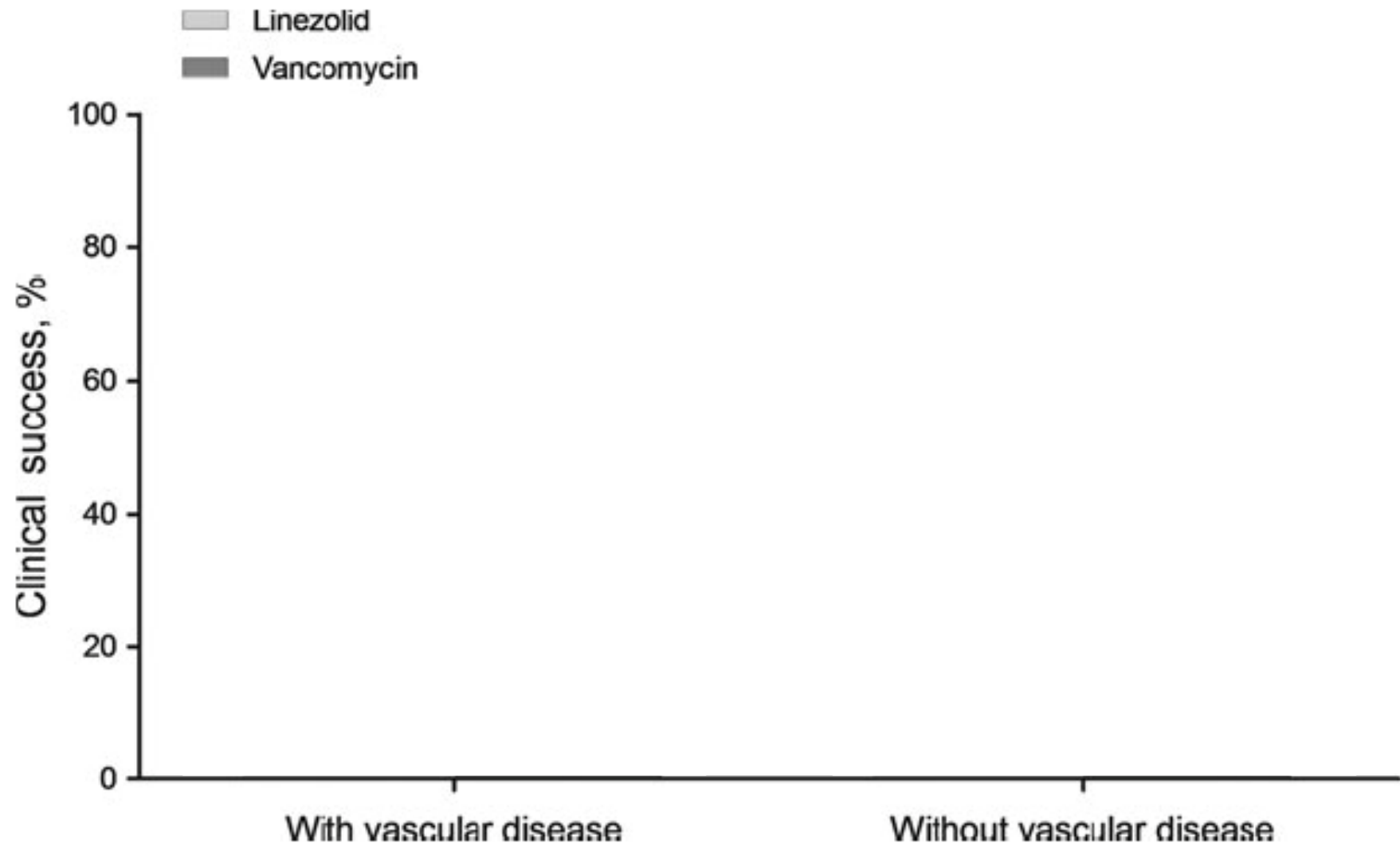
1. La CMI frente a la cepa causal es ≤ 1 mg/L o se desconoce pero se trata de una infección leve o moderada.
2. La infección **no** cursa con la formación de **biopelículas**, ni se localiza en áreas de **difusión limitada** (SNC, humor vítreo, luz alveolar o bronquial).
3. El **FG es ≥ 50 ml/min** y el paciente no recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica.
4. Se dispone de medios para **determinar la concentración** sérica de vancomicina en las primeras 48 horas de tratamiento con objeto de ajustar la dosis al valor de la concentración valle deseada.

Tabla 1

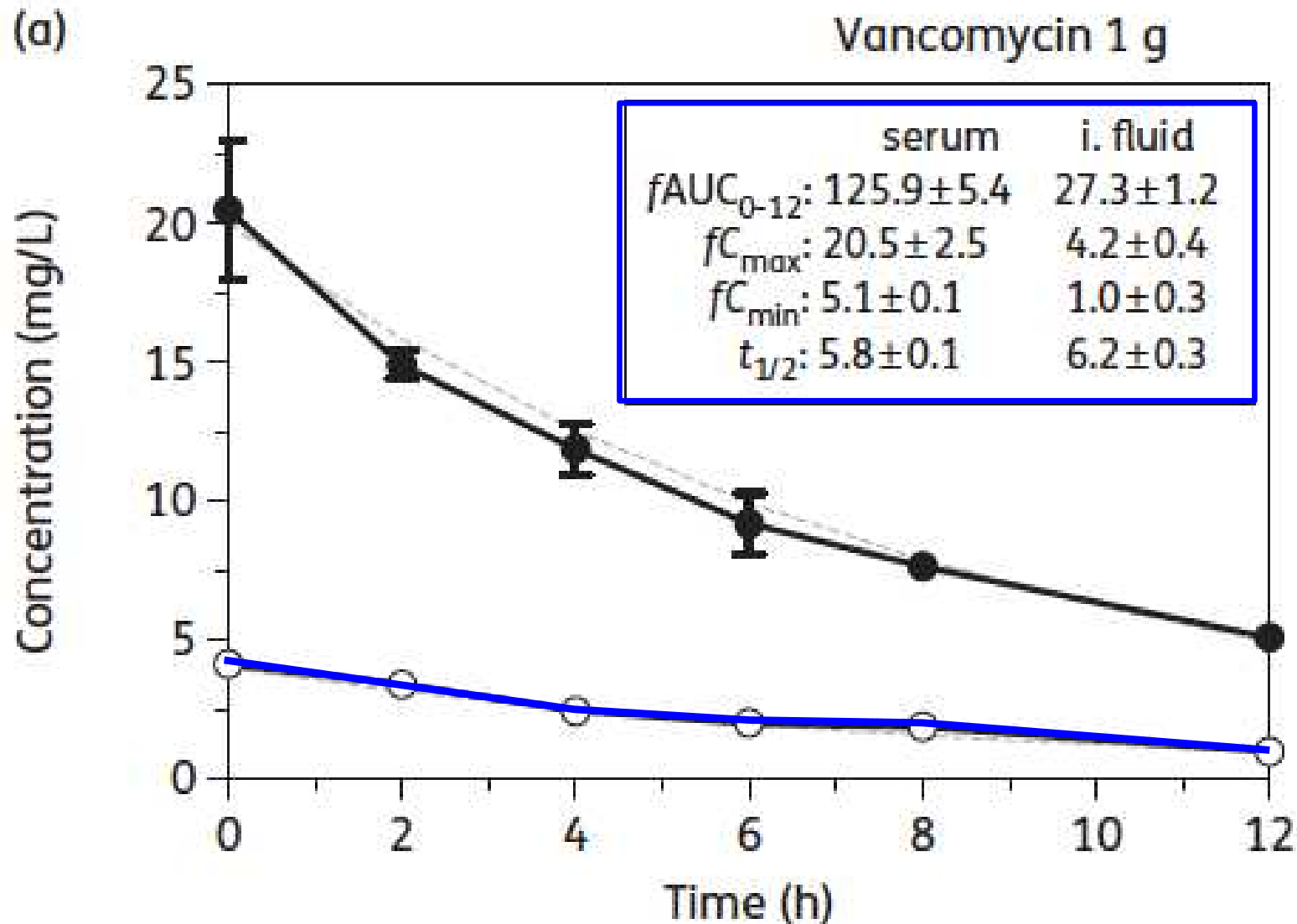
Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina

Localización	Tratamiento	
	SASM ¹	SARM
Infección de piel y partes blandas Infección leve ³	Amoxicilina/clavulánico Cefalexina Clindamicina Minociclina o doxiciclina	Cotrimoxazol Clindamicina Linezolid Minociclina o doxiciclina
Infección de gravedad moderada o alta ⁴	Cloxacilina ± clindamicina o linezolid Linezolid Daptomicina	Linezolid Daptomicina Vancomicina Teicoplanina

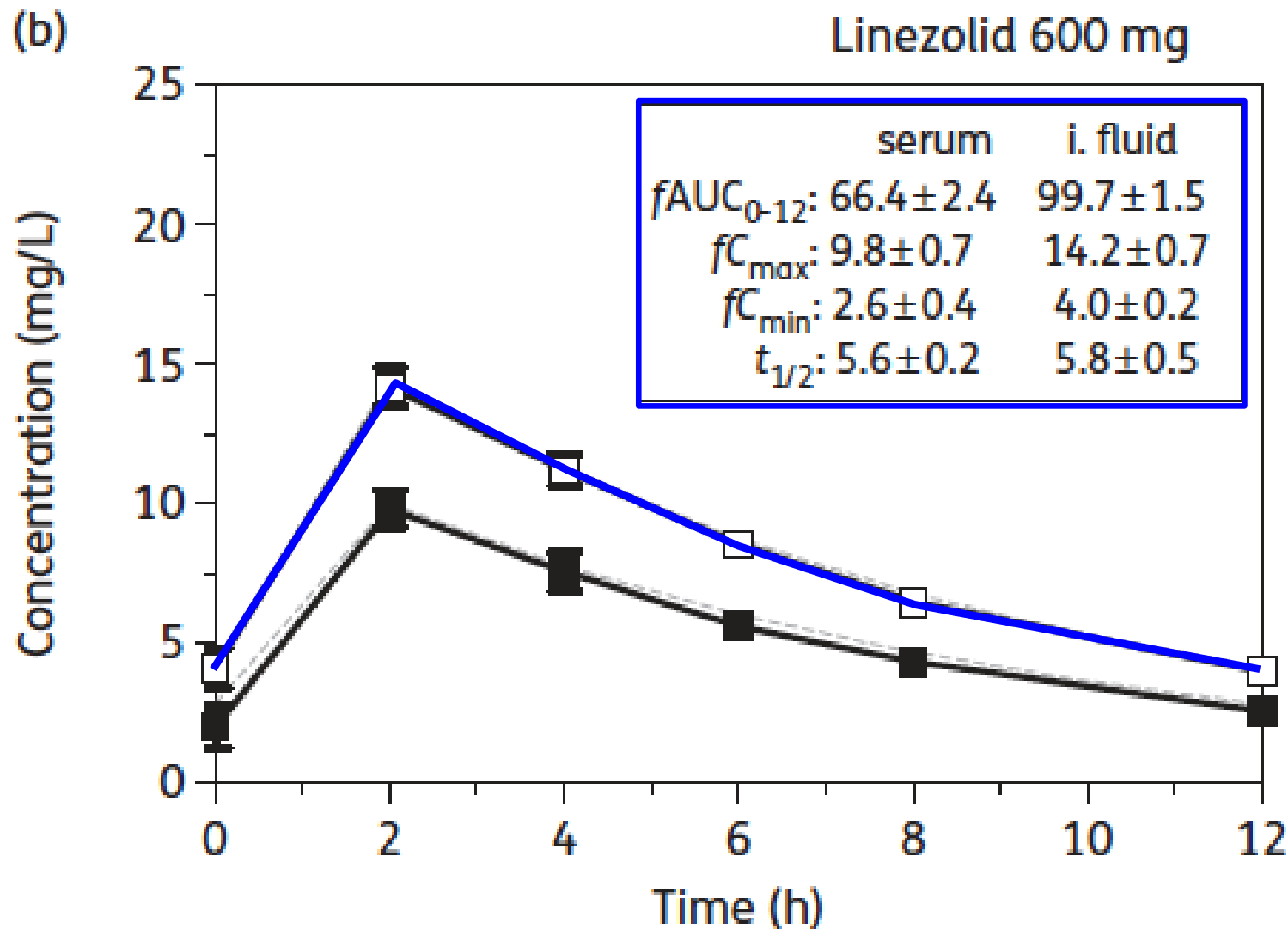
Duane TH, et al. Linezolid and Vancomycin in Treatment of Lower-Extremity Complicated Skin and Skin Structure Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients with and without Vascular Disease. *Surgical Infections* 2012; 13: 1-7



Skhirtladze K et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1372-1375



Friederike Traunmüller, et al. Linezolid concentrations in infected soft tissue and bone following repetitive doses in diabetic patients with bacterial foot infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 84-6



Vardakas KZ, et al. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: an analysis of data from randomised controlled trials. *Diab Res Clin Pract* 2008; 80: 344-51

Variable	Clinically evaluable patients, N	Patients with treatment failure, n (%)	<i>p</i> ^a
Sum	1715	389 (22.7)	
Antibiotics			
Penicillins	851	202 (23.7)	0.30
Aminopenicillins	302	63 (20.8)	0.41
Antipseudomonal penicillins ^b	549	139 (25.3)	0.07
Piperacillin/tazobactam	435	110 (25.3)	0.31
Cephalosporins	187	36 (19.3)	0.24
Carbapenems	309	44 (14.2)	<0.001
Fluoroquinolones	180	47 (26.1)	0.50
Linezolid ^c	203	38 (18.7)	0.08
Vancomycin ^e	29	9 (31.0)	0.34
Daptomycin ^e	39	13 (33.3)	0.14

Tabla 1

Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina

Bacteriemia primaria o asociada a infección del catéter vascular	Cloxacilina	Daptomicina Vancomicina Linezolid Teicoplanina
Endocarditis ⁶ Válvula nativa	Cloxacilina ± gentamicina ⁷ (3-5d)	Daptomicina + fosfomicina y/o gentamicina (3-5d) Vancomicina
Válvula protésica	Cloxacilina + gentamicina ⁷ (15d) + rifampicina	Daptomicina + rifampicina + fosfomicina y/o gentamicina Vancomicina + gentamicina (15d) + rifampicina

Murray KP, et al. Early use of daptomycin vs vancomycin for MRSA bacteremia with VANC MIC > 1 mg/L: a matched cohort study. Clin Infect Dis 2013 (Epub ahead of print)

Outcome (%)	Daptomycin N=85	Vancomycin* N=85	P
Clinical failure	17 (20)	41 (48)	0.001
30d mortality	3 (3.5)	11 (12.9)	0.04
Persistent bacteremia	16 (18.8)	36 (42.4)	0.001
Days of bacteremia	3 (2-5)	5 (3-8)	0.003
Recurrence within 30d	0	3 (4)	0.10

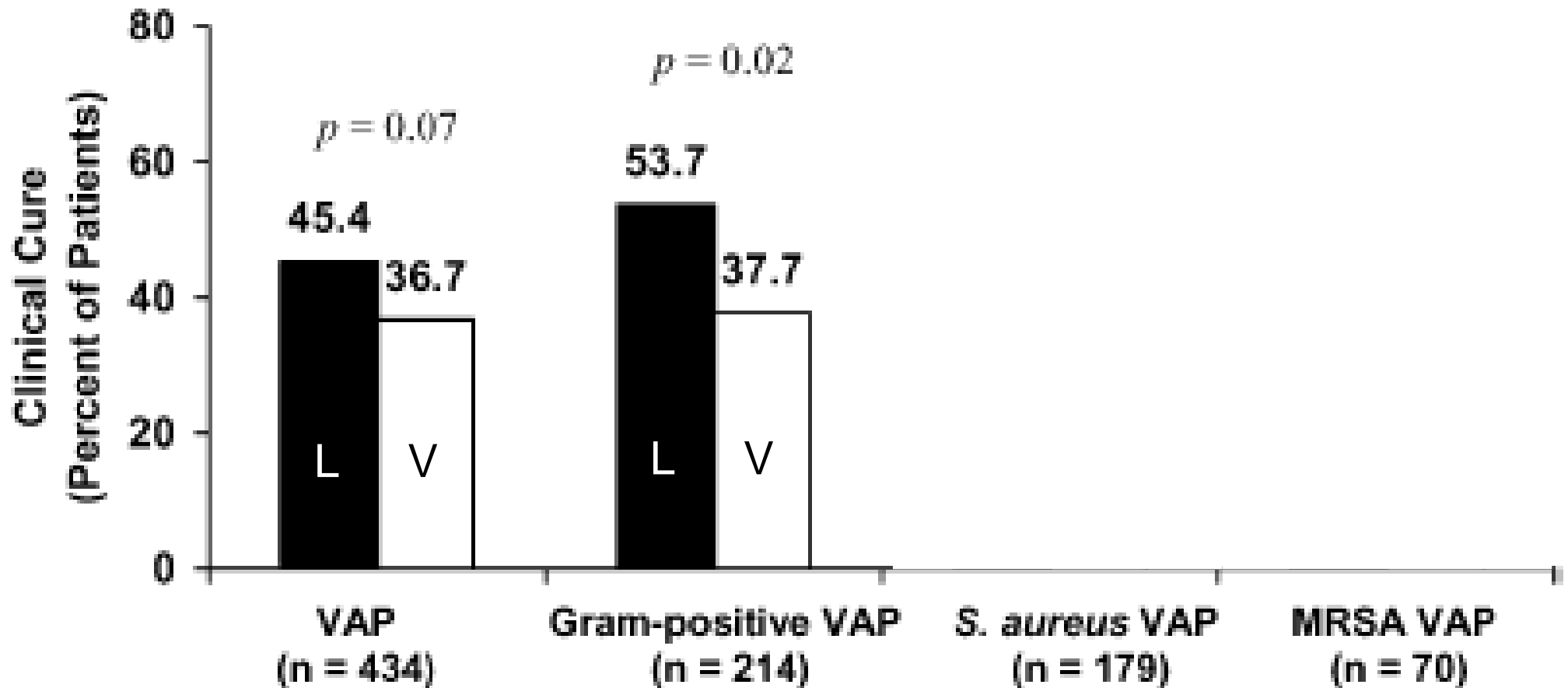
*** independent predictor of failure in adjusted analysis OR 4.5 (CI95%: 2.1-9.8)**

Tabla 1

Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina

	SASM	SARM
Neumonía	Cloxacilina	Linezolid Vancomicina ± rifampicina
Infección del sistema nervioso central Meningitis Absceso cerebral o epidural Empiema subdural Trombosis séptica de los senos venosos	Cloxacilina	Linezolid Vancomicina ± rifampicina, fosfomicina o cotrimoxazol
Endoftalmitis	Cloxacilina sistémica ± intravítrea Linezolid	Linezolid Vancomicina sistémica + intravítrea

Kollef MH . et al. Clinical cure and survival in GP VAP: retrospective analysis of 2-doble blind studies comparing linezolid with vancomycin. Int Care Med 2004;30:388-94.



**CMI \leq 2 mg/L (80%, 1 mg/L)
Cmin: 5-10 mg/L**

Young Ju Jung, et al. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *S. aureus* pneumonia*
***Crit Care Med* 2010; 38: 175-80**

Outcome Measures	Vancomycin+RFP*	Vancomycin-Only	p
Clinical Cure (%)			
Modified ITT	22/41 (53.7)	13/42 (31.0)	.047
Per protocol	19/30 (63.3)	13/34 (38.2)	.079
Microbiological eradication (%)			.472
Modified ITT	28/39 (71.8)	24/39 (61.5)	.789
Per protocol	20/29 (69.0)	21/33 (63.6)	
28-Day mortality (%)	9/41 (22.0)	16/42 (38.1)	.151
MRSA pneumonia-related	6/41 (14.7)	12/42 (28.6)	.183
MRSA pneumonia-unrelated	3/41 (7.3)	4/42 (9.5)	>.999
60-Day mortality (%)	11/41 (26.8)	21/42 (50.0)	.042
MRSA pneumonia-related	7/41 (17.1)	15/42 (35.7)	.081
MRSA pneumonia-unrelated	4/41 (9.7)	6/42 (14.3)	>.999

* Rifa-R en 14 casos (34%)

Resultados según la dosis de vancomicina utilizada en pacientes con neumonía nosocomial por SARM

referencia	Dosis vanco	Cmin diana (mg/L)	Cmin* (mg/L)	% vanco**	% line**
Wunderink 03	1 g/12h	5-10	-	35.5	59
Kollef 04	1 g/12h	5-10	-	21	62
Zephyr	15 mg/kg/12h	>10	14	46.6	57.6

* niveles medios el tercer día
 ** % curación

Wunderink RG, et al. Linezolid in Methicillin-Resistant *S. aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 621-9

FG (ml/min)	<u>Nefrotoxicidad (%)</u>		<u>Curación (%)</u>		
	LNZ	VCM*	LNZ	VCM	IC95%
> 50	5.6	18.8	61.2	48.1	1.2 - 24.9
< 50	13.8	16.2	42.9	42.9	-24 - 24

* En pacientes con $C_{\min} \geq 20$ mg/L la tasa de nefrotoxicidad fue del 37%

Morata L, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections: time to adjust linezolid dose. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 (in press)

FGe-MDRD (mL/min)	N (%)	Mediana C_{min} en mg/L (RIQ)*
0-40	11 (14.1)	10.4 (2.3-18.4)
41-80	31 (39.7)	7.4 (3.1-11.9)
>80	36 (46.2)	1.9 (0.8-5.8)

*** Medidos durante los primeros 10 días de tratamiento**