

Combinación terapéutica en el tratamiento de cocos gram positivos

VI International Symposium on Healthcare Associated Infections

Bogotá - Colombia

26 de febrero, 2015

Esteban C. Nannini

División de Infectología

Universidad Nacional de Rosario

Sanatorio Británico, Rosario, Argentina

Ex-fellow de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Texas - Houston

Combinaciones terapéuticas

- SAMR:
 - Agentes de pared y aminoglicósidos
 - Rifampicina
 - Clindamicina e inhibidores de proteínas
 - Daptomicina
- Endocarditis por *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium* (VRE) y daptomicina
- De-escalonamiento y comentarios finales

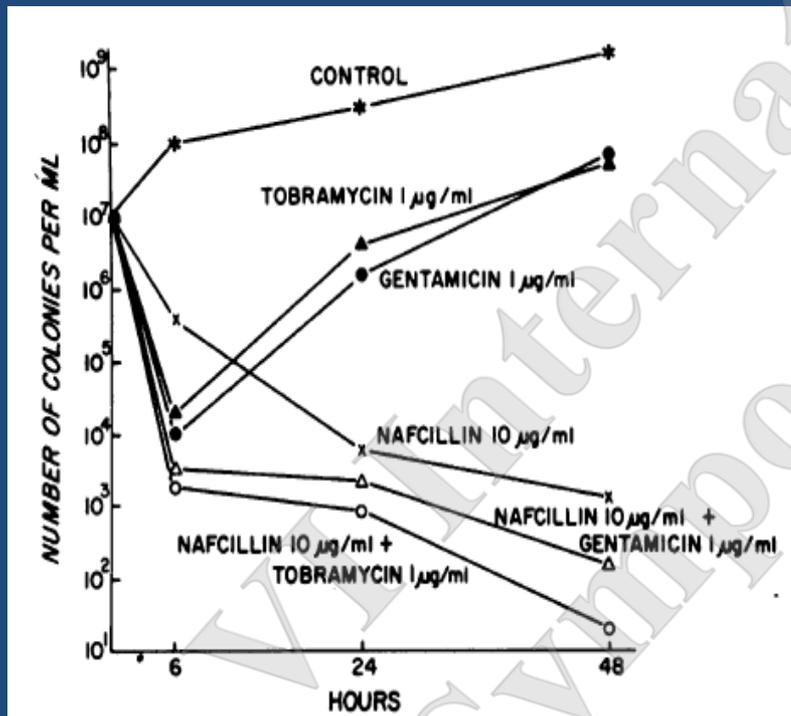
Combinación terapéutica en CGP

¿Por qué?

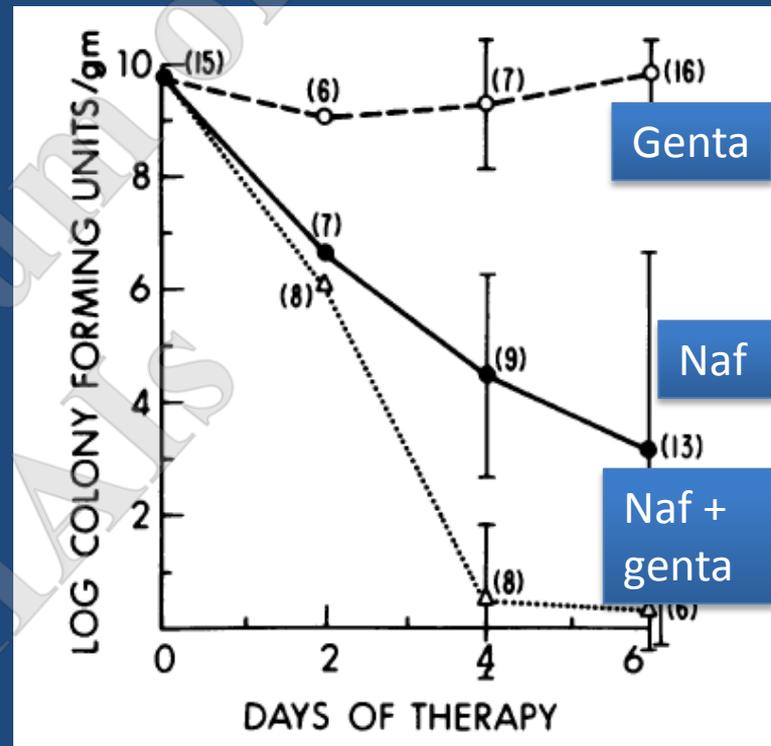
- Sinergismo
- Ampliar espectro en tratamiento empírico
- Disminuir producción de toxinas
- Efecto inmunomodulador
- Aumentar actividad inmune propia
- Disminuir riesgo de desarrollo de resistencia

S. aureus: agentes de pared y aminoglicósidos

In vitro



En animales



Gentamicina en endocarditis por *S. aureus*... poca evidencia de beneficio

- Endocarditis derecha por SAMS:
 - Nafcilina + gentamicina redujo 1-2 días la bacteriemia pero > tasa de insuf renal ¹
 - Nafcilina + tobramicina fue efectiva (2 semanas de tratamiento) ²
 - Cloxacilina + gentamicina (n=38) vs cloxacilina sola (n=36): sin diferencia en tasa de éxito ³

1) Korseniowski O. Ann Intern Med 1982;97:496

2) Chambers HF. Ann Intern Med 1988;109:619

3) Ribera E. Ann Intern Med 1996; 125:969-74.

Gentamicina en bacteriemia / endocarditis por *S. aureus*

	Daptomicina	Terapia estándar			
		Total	P	Vancomicina	Nafcilina
Empeoramiento de función renal					
Población total	8/120 (7)	21/116 (18)	0,01	<u>10/53 (19)</u>	<u>11/63 (17)</u>
>65 años	2/30 (7)	12/38 (32)	0,02	<u>6/16 (38)</u>	<u>6/22 (27)</u>
DBT	3/44 (7)	12/42 (29)	0,01	<u>5/21 (24)</u>	<u>7/21 (33)</u>

Cosgrove SE. Clin Infect Dis 2009;48:713

Fowler VG Jr. N Engl J Med 2006;355:653

Gentamicina en bacteriemia / endocarditis por *S. aureus*

Initial Low-Dose Aminoglycosides in *Staphylococcus aureus*
Bacteremia: Good Science, Urban Legend, or Just Plain
Toxic?

Arnold S. Bayer¹ and Barbara E. Murray²

¹Department of Medicine, Geffen School of Medicine at University of California–Los Angeles; and ²Division of Infectious Diseases and Center for the Study of Emerging and Re-emerging Pathogens, University of Texas Medical School at Houston

Entonces, posibles usos... :

- ¿Bacteriemias por SAMR con CIM vancomicina 1,5 o 2 mcg/ml ?
- ¿Asociado a daptomicina (efecto nefroprotector)?
- ¿Pacientes con mala respuesta al agente de pared?

SAMR: ¿Cuándo agregar Rifampicina?

- Endocarditis x SAMR (n=42) randomizados a vancomicina vs vancomicina + rifampicina¹:
 - 7 versus 9 días de bacteremia
 - Sin diferencia en sobrevida
- Endocarditis *S. aureus* (~ ¾ SAMR) válvula nativa, retrospectivo, con grupo control (42 x grupo)²
 - Pacientes con agregado de rifampicina:
 - > días de bacteriemia / 56% desarrollo resistencia / mayor hepatotoxicidad e interacciones / < sobrevida

1- Levine, DP y cols. Ann Intern Med 1991;115:674

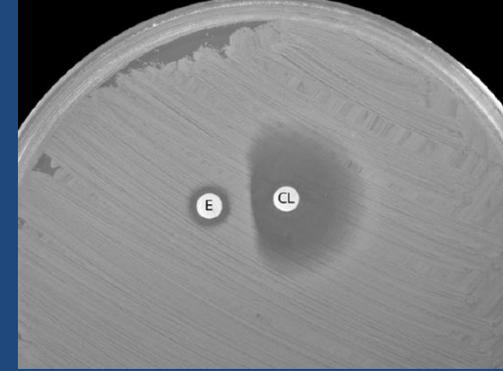
2- Riedel, DJ y cols. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2463

SAMR: ¿Cuándo agregar Rifampicina?

- Evitarla en bacteriemia/endocarditis¹
- Endocarditis válvula protésica²⁻³ (900 a 1200 mg/día)
- Infecciones de SNC (poca evidencia)³
- Pacientes con infección temprana de implantes ortopédicos⁴
- Neumonía por SAMR, un solo estudio abierto mostró mejor cura clínica al día 14⁵
- Casos especiales de osteomielitis

1- Tremblay S, Lau TT, Ensom MH. Ann Pharmacother 2013;47:1045 // 2- Karchmer, AW y cols. Rev Infect Dis 1983;5(S3):S543 // 3- Liu, C y cols. Clin Infect Dis 2011;52:1 // 4- Zimmerli, W y cols. JAMA 1998;279:1537 // 5- Young Ju, et al. Crit Care Med 2010;38:175

SAMR: Clindamicina / MLSb



- Resistencia por MLSb (Ery-R, Cli-S → Dtest +)
- Inducción de metilasa por eritromicina
- En infecciones de alto inóculo → mutaciones en promotores del gen *erm* llevan a la producción constitutiva → resistencia a clindamicina / falla
- Reporte de falla han sido frecuentemente reportadas ¹⁻³
- Sin embargo, pacientes con infecciones de piel han sido tratados exitosamente con clindamicina ¹

1- Drinkovic D, et al. J Antimicrob Chemother 2001;48:315

2- Siberry GK, et al. Clin Infect Dis 2003;37:1257

3- Levin TP, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1222

Tratamiento SAMR-OC: inhibidores de síntesis proteica

- Producción de PVL in vitro:
 - Disminución por clindamicina y linezolidina¹
 - Aumento por oxacilina¹
- Clindamicina y linezolidina suprimieron la translación (no la transcripción) de toxinas²
- Vancomicina y daptomicina sin efecto²⁻³

1- Dumistrescu O, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1515

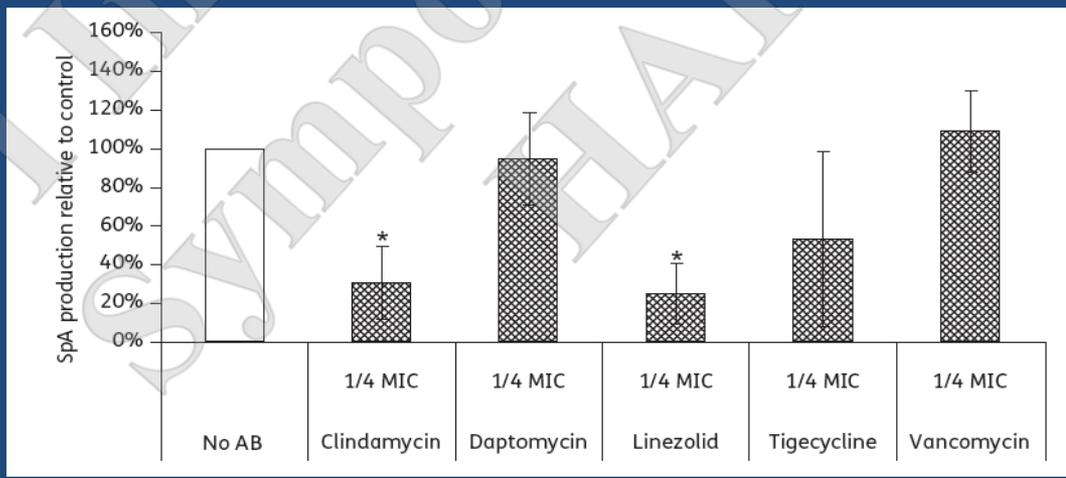
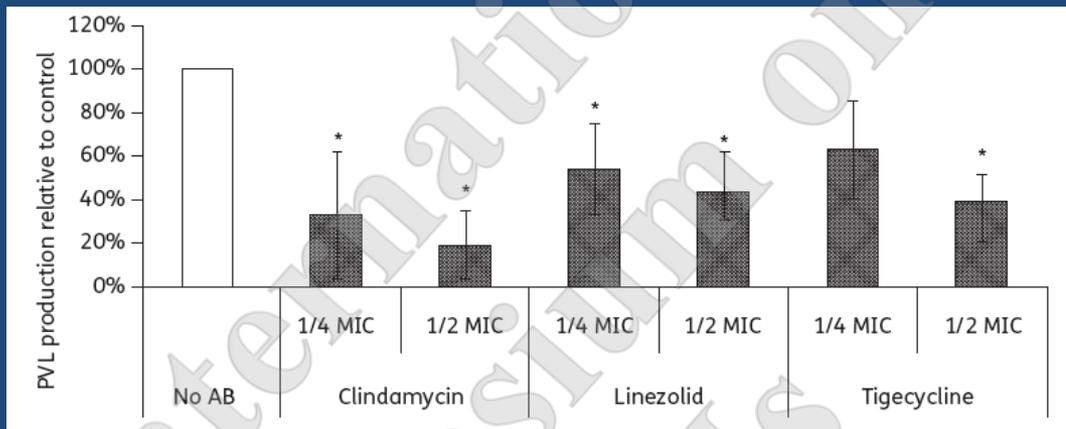
2- Stevens DL, et al. J of Infect Dis 2007; 195:202

3- Otto, MP et al. J Antimicrob Chemother 2013;68:1524

Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on virulence factor expression by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Marie Pierre Otto¹, Emilie Martin¹⁻³, Cedric Badiou², Segolene Lebrun^{1,2}, Michele Bes¹⁻³, François Vandenesch¹⁻³, Jerome Etienne¹⁻³, Gerard Lina¹⁻³ and Oana Dumitrescu^{1-3*}

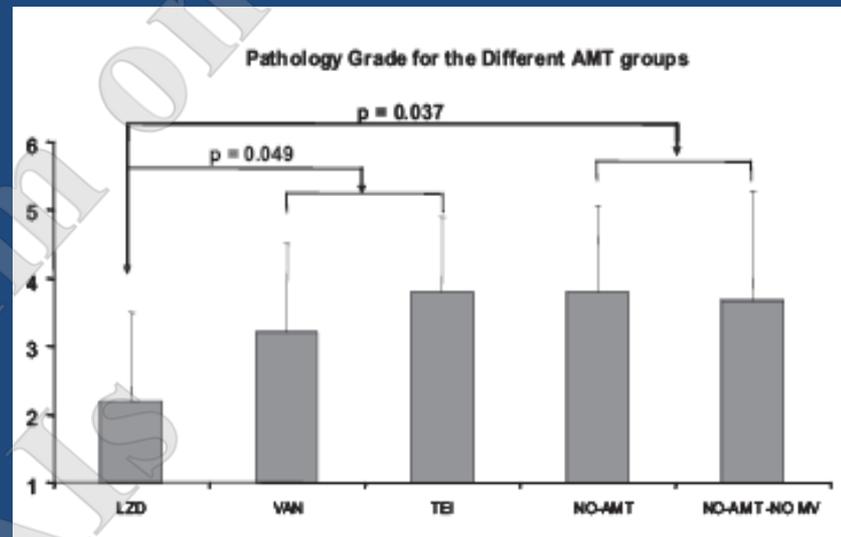
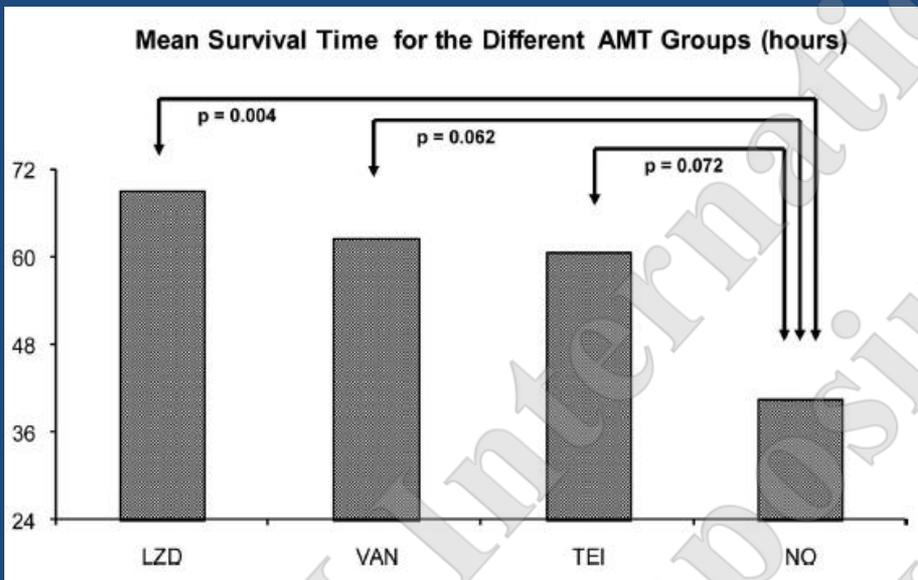
< producción de PVL y SpA



Effect of Linezolid Compared With Glycopeptides in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Severe Pneumonia in Piglets*

Carlos M. Luna, MD, PhD, FCCP; Didier A. Bruno, MD; Joaquín García-Morato, MD; Keli C. Mann, MD; Juan Rizzo Patrón, MD; Judith Sagardia, MD; Rubén Absi, PhD; Milagros García Bottino, PhD; Diana Marchetti, PhD; Angela Famighetti, PhD; Mónica Baleztena, MD; and Cesar Biancolini, MD

Lz vs vanco en conchinillos



- Linezolid en modelo animal (1 cepa SAMR): mejor sobrevida, menor severidad en pulmón, mayor tasa de erradicación microbiológica

SAMR e Inhibidores síntesis protéica: ¿cuando?

- Posible antagonismo con vancomicina
 - Clindamician in vitro ¹
 - Linezolid in vitro ² y un modelo animal ³
 - Otro in vitro no lo mostró ⁴
- Fascitis y shock tóxico estafilocócico ¹
- Sepsis severas ²
- Neumonías necrotizantes por SAMR-OC ^{2,3}

1- Jacqueline C, et al. J Antimicrob Chemother 2003; 51:857

2- Booker BM, et al. J Appl Res 2004;4:385

3- Chiang GY, et al. Antimicrob Agents Chemother 2003 ; 47:3002

4- Jones RN, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43:87

1- Stevens DL, et al. Clin Infect Dis 2006;42:729

2- Liu C et al. IDSA MRSA Guidelines. Clin Infect Dis 2011;1:38

3- Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Chest 2010;138:130

Vancomicina + nafcilina o cefazolina

- Sospecha de bacteriemia por *S. aureus*, necesidad de usar agente antiSAMR
- Esta combinación mejoraría el outcome en caso de ser SAMS, en:
 - Sepsis severa, bacteriemia complicada, presencia de dispositivo intravascular o protésico, foco no removible
- Faltan evidencia clínicas (actualmente CIII)

Daptomicina - Características

- Lipopéptido, actúa sobre membrana
- Bactericida, rápido y dependiente de concentración
- SAMS / SAMR / VRE
- Dosis aprobadas:
 - IPPBc: 4 mg/kg/día
 - Bacteriemia por *S. aureus* y EI derechas: 6 mg/kg/día
- Dosis “habitual” para infecciones graves: 8 a 10 mg/kg/día
- No en neumonía; escasa penetración en SNC
- Clearance creat < 30 mL/min: cada 48 hs
- Miopatía: ~6% ↑ CPK
- Raro: neumonía eosinofílica
- No interacciones
- **Tendón de aquiles → Desarrollo de resistencia**

Emergencia de cepas resistentes a daptomicina durante bacteriemia / endocarditis por *S. aureus*

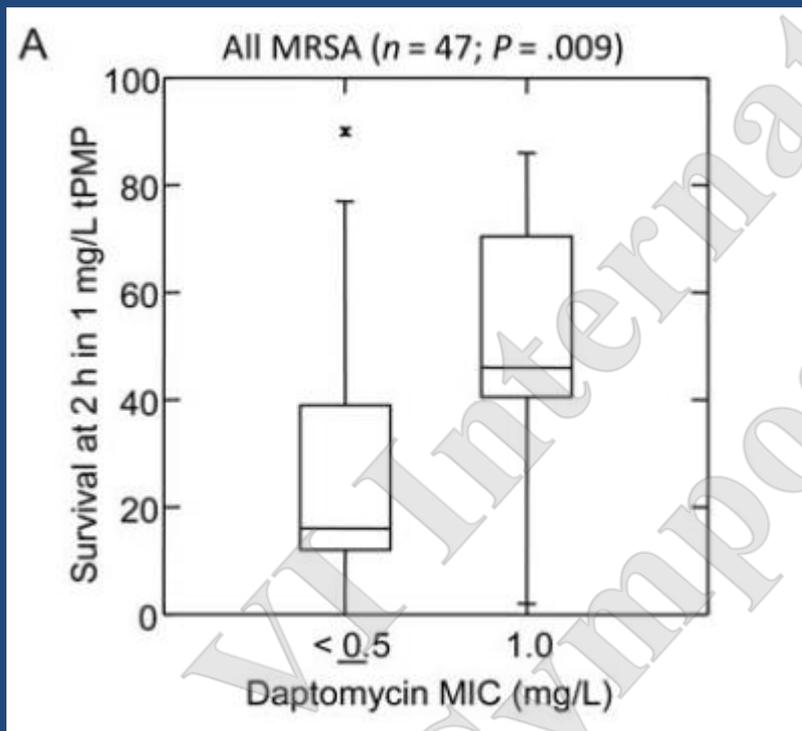
- 120 pacientes tratados con daptomicina
- 7 tuvieron aumento de la CIM a 2–4 µg/ml:
 - 2 SAMS y 5 SAMR
 - 4 bacteriemia complicada, 2 EI izquierda, y 1 EI derecha
 - Todos con infecciones profundas que requerían cirugía (alto inóculo)

- 10 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* persistente
- Iniciaron tratamiento con daptomicina (4 a 6 mg/kg/día)
- 6 tuvieron aumento de CIM (a 2 – 4 µg/ml) y falla clínica

Reduced Susceptibility to Host-Defense Cationic Peptides and Daptomycin Coemerge in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* From Daptomycin-Naive Bacteremic Patients

Nagendra N. Mishra,¹ Arnold S. Bayer,^{1,2,4} Pamela A. Moise,⁶ Michael R. Yeaman,^{1,2,4,3} and George Sakoulas⁵

No solo resistencia a daptomicina!



- Aumento de CIM de daptomicina → menor susceptibilidad a la proteína microbocida plaquetaria inducida por trombina (tPMP)

Protegiendo a la daptomicina

Métodos para disminuir el desarrollo de resistencia

- Combinaciones:
 - Otra droga con distintos mecanismo de acción
 - Incrementar la actividad in vitro y la actividad intrínseca
 - Menos dosis de cada droga (?)
- Utilizar dosis elevadas:
 - 8-10-12 mg/kg/día
 - Aumentar la relación AUC/MIC

Daptomicina mas oxacilina: efecto “see-saw”

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2010, p. 3161–3169
 0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00487-10
 Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Daptomycin-Oxacillin Combinations in Treatment of Experimental Endocarditis Caused by Daptomycin-Nonsusceptible Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Evolving Oxacillin Susceptibility (the “Seesaw Effect”)⁷

Soo-Jin Yang,^{1*} Yan Q. Xiong,^{1,2} Susan Boyle-Vavra,³ Robert Daum,³ Tiffany Jones,² and Arnold S. Bayer^{1,2}

Cepa	Dapto MIC (µg/mL)	Oxa MIC (µg/mL)	Log10 CFU/g vegetación		
			Dapto	Oxa	Dap+oxa
MRSA 11/11	0,38	32	1,58 ± 0,59	5,96 ± 2,23	
MRSA REF 2145	4 	6 	7,93 ± 1,12	7,21 ± 1,39	4,20 ± 1,61* 

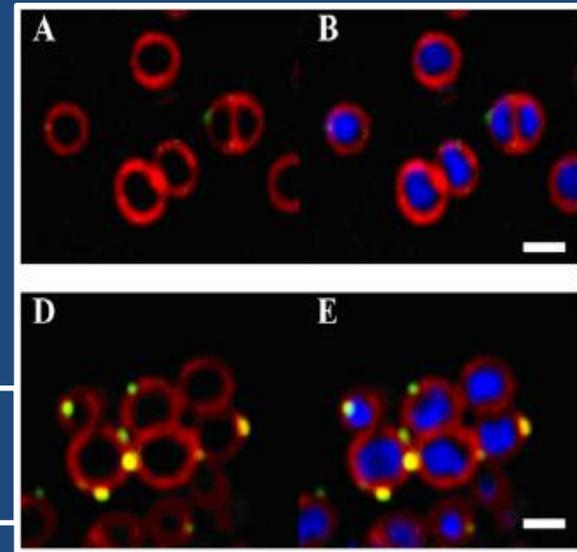
Bacteriemia persistente por SAMR: Daptomicina mas nafcilina

Use of Antistaphylococcal β -Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding

Abhay Dhand,¹ Arnold S. Bayer,^{3,4} Joseph Pogliano,⁵ Soo-Jin Yang,^{3,4} Michael Bolaris,³ Victor Nizet,⁵ Guiqing Wang,² and George Sakoulas^{1,5,6}

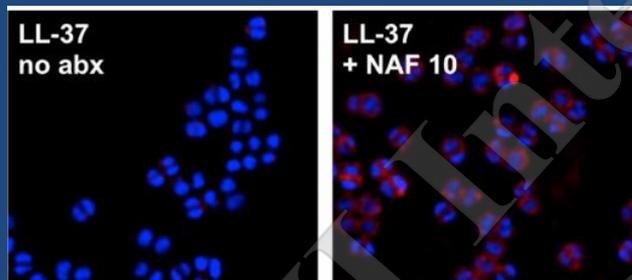
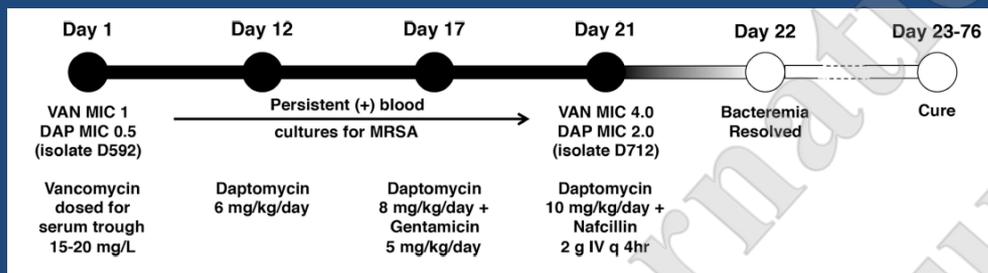
6 pacientes tratados exitosamente con daptomicina (8 – 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) mas nafcilina, después de múltiples fallas antibióticas, incluyendo vancomicina y daptomicina (6 – 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Con nafcilina

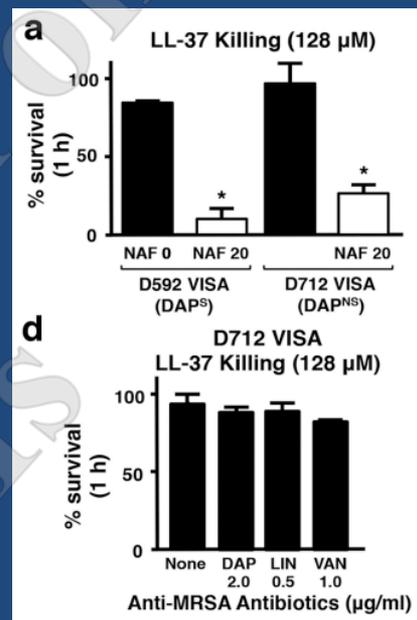


Nafcillin Enhances Innate Immune-Mediated Killing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

George Sakoulas^{1,*}, Cheryl Y. Okumura^{1,4}, Wdee Thienphrapa¹, Joshua Olson¹, Poochit Nonejuie³, Quang Dam¹, Abhay Dhand⁵, Joseph Pogliano³, Michael R. Yeaman⁶, Mary E. Hensler¹, Arnold S. Bayer⁶, and Victor Nizet^{1,2}



Naf y defensinas



- Nafcilina efecto en SAMR
 - Aumenta actividad bactericida de péptidos defensivos innatos y por PMN
 - Aumenta la unión de catelicidina humana LL-37
 - Reduce virulencia de SAMR en modelo de infección subcutánea en ratón

Daptomicina/SAMR: otras combinaciones

- Gentamicina:
 - Aumenta efecto in vitro
 - Menor nefrotoxicidad
 - No aumentó su efectividad en modelo animal¹
- Rifampicina:
 - Efecto no definido in vitro
 - Modelos animales:
 - No mejoró su efectividad en endocarditis¹
 - Si en osteomielitis²
- Ambas disminuyeron la emergencia de cepas resistentes⁵

- TMP-SMX:
 - Aumento de actividad in vitro³
 - 24/28 pts resolvieron bacteriemia persistente en 2,5 días (md)⁴
- Faltan datos clínicos

1- Miro JM y cols. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:41. // 2- Lefebvre M y cols. Int J Antimicrob Agents 2010;36:542. // 3- Steed ME y cols. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:5187. // 4- Claeys KC, Rybak MJ et al. Antimicrob Agents Chemother.2015 Jan 20. // 5- Rose WE y cols. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3061

Endocarditis por *Enterococcus faecalis*: cambio de combinación?

IN VITRO

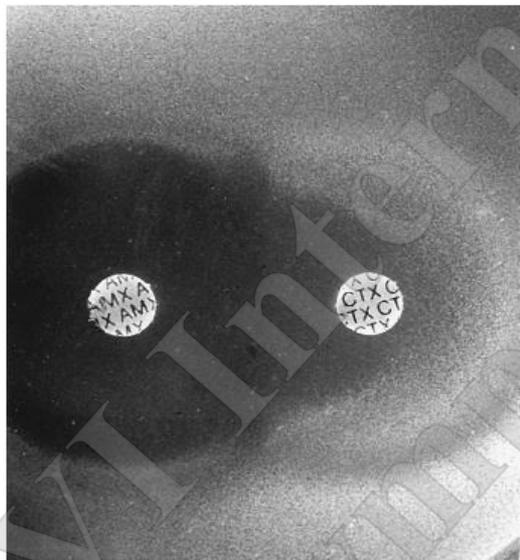
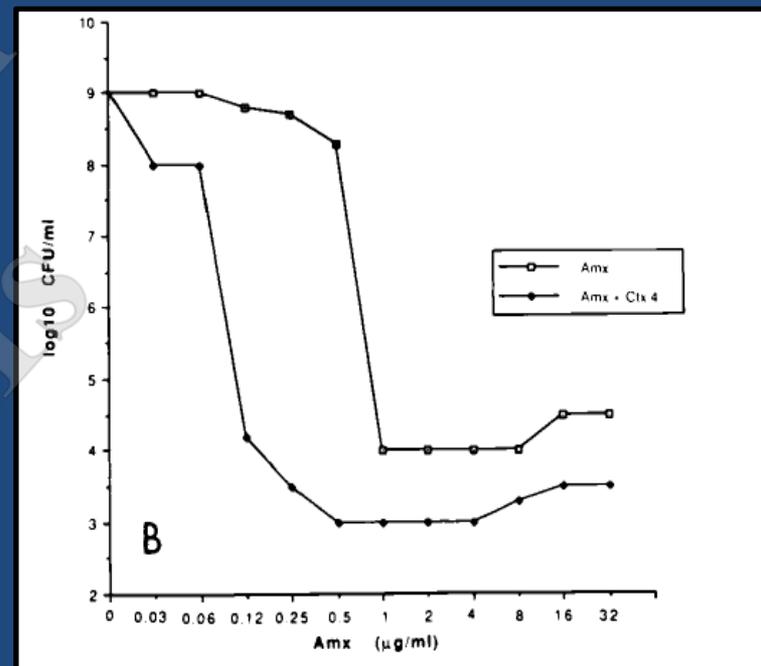


FIG. 1. Synergistic effect between amoxicillin and cefotaxime against JH2-2 on brain heart infusion agar. AMX, amoxicillin; CTX, cefotaxime.



Ampicilina mas cefalosporinas *E. faecalis*

Modelo animal

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 1999, p. 639-646
0066-4804/99/\$04.00+0
Copyright © 1999, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 43, No. 3

Efficacy of Ampicillin plus Ceftriaxone in Treatment of Experimental Endocarditis Due to *Enterococcus faecalis* Strains Highly Resistant to Aminoglycosides

JOAN GAVALDÀ,^{1*} CARMEN TORRES,² CARMEN TENORIO,² PEDRO LÓPEZ,¹
MYRIAM ZARAGOZA,² JOSEP A. CAPDEVILA,¹ BENITO ALMIRANTE,¹
FERNANDA RUIZ,² NURIA BORRELL,¹ XAVIER GOMIS,¹
CARLES PIGRAU,¹ FERNANDO BAQUERO,³
AND ALBERT PAHISSA¹

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 514-517
DOI: 10.1093/jac/dkg360
Advance Access publication 13 August 2003

JAC

Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides

Joan Gavalda*, Pedro López Onrubia, María Teresa Martín Gómez, Xavier Gomis, José Luis Ramírez, Oscar Len, Dolors Rodríguez, Manuel Crespo, Isabel Ruiz and Albert Pahissa

	Ctrl	Amp	Amp + CRO	P
Log UFC/g (cepa V48)	11,6 ± 1	7,9 ± 1,7	5,3 ± 0,6	<0,0001
Log UFC/g (cepa V45)	10,5 ± 0,4	6 ± 1,4	3,1 ± 1,3	<0,001

	Vivos/total (n/n)	UFC/g veg
Control	15/18	9,2 ± 0,4
Ampicilina	13/16	6,9 ± 0,9
Amp+genta	11/14	5,7 ± 1,1
Amp+CRO	11/15	5,2 ± 0,5
Amp+gent+CRO	13/15	5,1 ± 1,1

El por *E. faecalis*: Ampicilina mas ceftriaxona

Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis

Nuria Fernández-Hidalgo,¹ Benito Almirante,¹ Joan Gavaldà,¹ Mercè Gurgui,² Carmen Peña,³ Aristides de Alarcón,⁴ Josefa Ruiz,⁵ Isidre Vilacosta,⁶ Miguel Montejo,⁷ Nuria Vallejo,⁸ Francisco López-Medrano,⁹ Antonio Plata,¹⁰ Javier López,¹¹ Carmen Hidalgo-Tenorio,¹² Juan Gálvez,¹³ Carmen Sáez,¹⁴ José Manuel Lomas,¹⁵ Marco Falcone,¹⁸ Javier de la Torre,¹⁶ Xavier Martínez-Lacasa,¹⁷ and Albert Pahissa¹

Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone

Cohorte observacional de estudio de endocarditis por *E. faecalis*. 2005 – 2011. España e Italia. 246 episodios

Un centro, 1997 al 2011.
R alta carga Gentamicina
24% 1997-2006
49% 2007-2011

	Amp + Gent (n=87)	Amp + CRO (n=159)	P
Mortalidad durante tto	21%	22%	0,81
Mortalidad al 3er mes	7%	8%	0,72
Discontinuación del tto	25%	1%	<0,001
Falla	2%	1%	0,54
Recaída	4%	3%	0,67

	Amp + Gent (n=30)	Amp + CRO (n=39)	P
Falla Renal	65%	34%	<0,001
Discontinuación del tratamiento	43%	3%	<0,001

***Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis: A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome**

Anders Dahl, Rasmus V. Rasmussen, Henning Bundgaard, Christian Hassager, Louise E. Bruun, Trine K. Lauridsen, Claus Moser, Peter Sogaard, Magnus Arpi and Niels E. Bruun

- Dinamarca, 2002-2011
- 84 episodios
- 2 vs 4-6 semanas de gentamicina por cambio en guías desde 2007

El por *E. faecalis*: Aminoglicósidos ¿por cuanto tiempo?

	Antes del 2007 (n=41)	Después del 2007 (n=43)	P
Días genta	28 (18-42)	14 (7-15)	0,001
Genta (dosis diaria)	78%	93%	0,18
Falla cardíaca	17%	23%	0,48
Embolias	25%	12%	0,30
Sobrevida 1 año	66%	69%	0,75
Recaída	7%	5%	0,67
Mortalidad hospitalaria	10%	5%	0,43

Opciones de tratamiento para EI por *E. faecalis*

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



A New Era for Treating *Enterococcus faecalis* Endocarditis : Ampicillin Plus Short-Course Gentamicin or Ampicillin Plus Ceftriaxone: That Is the Question!
Jose M. Miro, Juan M. Pericas and Ana del Rio
on behalf of the Hospital Clinic Endocarditis Study Group

Circulation. 2013;127:1763-1766; originally published online March 29, 2013.

Enterococcus faecalis Infective Endocarditis: Is it Time to Abandon Aminoglycosides?

Jose M. Munita^{1,4}, Cesar A. Arias^{1,2,3}, Barbara E. Murray^{1,2}

- Ampicilina mas gentamicina por 4 a 6 semanas
- Ampicilina mas gentamicina por 2 semanas, luego ampicilina sola
- Ampicilina mas gentamicina en las primeras 2 semanas, luego ampicilina mas ceftriaxona
- Ampicilina mas ceftriaxona por 4 a 6 semanas
- Ampicilina mas ¿daptomicina?

Infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*

Characteristic	Treated With Clindamycin (%) (n = 53)	Clindamycin Untreated (%) (n = 31)	P Value
Patient characteristics			
Age, y, median (range)	56.2 (3.8–88.1)	70.4 (2.6–96.2)	.008
Age ≥60 y	21/53 (40)	21/31 (68)	.013
Male sex	27/53 (51)	10/30 (33)	.121
Underlying medical conditions			
Immunocompromise	9/51 (18)	5/30 (17)	.910
Chronic conditions ^a	30/51 (59)	19/31 (61)	.825
Disease type			
STSS	37/53 (70)	12/31 (39)	.005
STSS or septic shock	44/53 (83)	22/31 (71)	.194
NF	28/51 (55)	1/28 (4)	<.001
NF + STSS/septic shock	21/53 (40)	0/31 (0)	<.001
Characteristics of hospital admission			
IVIG treatment	14/52 (27)	0/31 (0)	<.001
ICU admissions	35/53 (66)	9/31 (29)	.001
Length of stay, d, median (range)	20.0 (6–131)	10.5 (3–50)	.020
Outcome			
Death at 30 d	8/53 (15)	12/31 (39)	.014

Effectiveness of Clindamycin and Intravenous Immunoglobulin, and Risk of Disease in Contacts, in Invasive Group A Streptococcal Infections

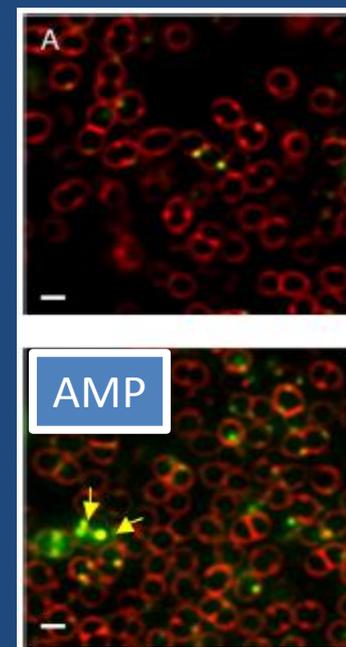
Jonathan R. Carapetis,¹ Peter Jacoby,¹ Kylie Carville,² Seong-Jin Joel Ang,³ Nigel Curtis,⁴ and Ross Andrews⁵

- Grupo clindamicina:
 - > severidad
 - < mortalidad
- Probable beneficio de gammaglob humana EV

Enterococcus faecium y daptomicina

Monoterapia con daptomicina no es confiable para infecciones severas ¹

- Ampicilina
 - Evitó desarrollo de resistencia in vitro ²
 - Casos reportados con éxito ³
 - Aumenta la unión y actividad de daptomicina reduciendo la carga de membrana ³
- Ceftarolina
 - Restaura actividad de daptomicina ⁴
- Otros casos con tigeciclina ¹



1- Munita JM, Murray BE, Arias CA. Int J Antimicrob Agents. 2014 Nov;44(5):387

2-Entenza JM, Moreillon P et al. J Antimicrob Agents 2010;35:451–6.

3- Sakoulas G, Bayer AS, Moise P, et al. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:838

4- Sakoulas G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1494

De-escalonamiento

- RCT de pacientes con shock séptico en UCI → menor mortalidad a 90 días¹
- Menor riesgo de resistencia y menos costos
- Puede realizarse en 3 a 5 días luego de estabilización clínica²
- Importancia de obtención de cultivos basales²
- Se realizó en solo 45% de pacientes con NAC bacteriémica³
- Asociada a consulta infectológica³
- Acortamiento de tratamientos
- Neumonía asoc a ventilación de 15 a 8 días⁴
- Uso de PCT para discontinuar:
 - Menor días de antibiótico

1- Garnacho-Montero J, et al. Intensive Care Med 2014;40:32

2- Dellinger RP, et al. Intensive Care Med 2013;39:165

3- Khasawneh, FA, et al. Infect Drug Resist 2014;7:177

4- Chastre J, et al. JAMA 2003;290:2588

5-Bouadma L, et al. Lancet 2010;375:463

Simplificación de tratamiento en IPPBc

- El paso de vía endovenosa a vía oral ¹
 - Indicador de calidad de cuidado
 - Posibilidad de alta temprana
 - Menor costo
 - Mayor comodidad para el paciente
- Elegibilidad para el cambio ²
 - Tratamiento EV >24 hrs
 - Afebril > 24 hr
 - Infección clínica estable
 - Glóbulos blancos no <4.000 ni > 12.000
 - Sin taquicardia inexplicable
 - Puede tolerar vía oral
 - Sin problema de absorción

1- Buyle FM et al. J Antimicrob Chemother 2012;67:2043

2-Mertz D, et al. J Antimicrob Chemother 2009;64:188

De-escalonamiento / Bacteriemia SAMR

- Alta morbi/mortalidad, y tasa de recaída
- Dificultad de saber evolución al inicio
- 2 semanas para no complicada:
 - Retiro de catéter; hemocultivos de seguimiento negativos; defervescencia en 72 hs; sin material protésico articular ni intravascular; sin síntomas de infección metastásica; no inmunocomprometido ¹
- Combinación puede de-escalarse después de 3-5 días si hay buena evolución ²
- En el caso de infección CVC por SCN → 5 a 7 días

1-Corey GR, Clin Infect Dis 2009;48:S254

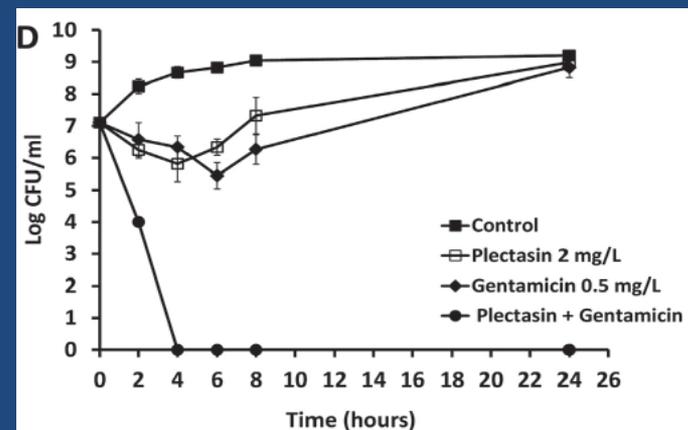
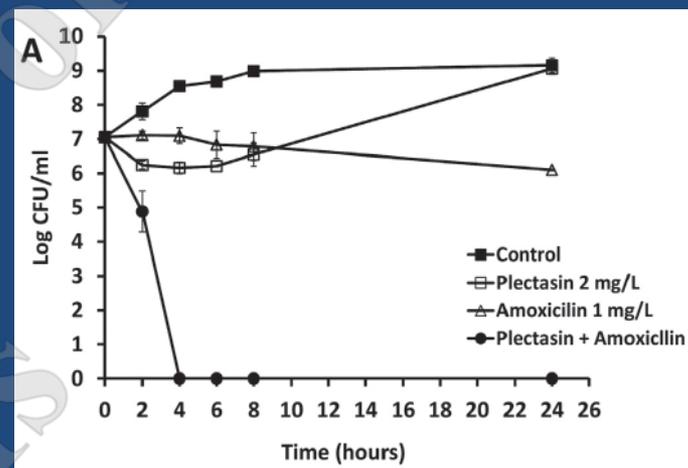
2- Dhand A, Sakoulas G. Clin Therap 2014;36:1313

Combinations of β -Lactam or Aminoglycoside Antibiotics with Plectasin Are Synergistic against Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Yanmin Hu^{1*}, Alexander Liu², James Vaudrey¹, Brigita Vaiciunaite¹, Christiana Moigboi³, Sharla M. McTavish³, Angela Kearns³, Anthony Coates¹

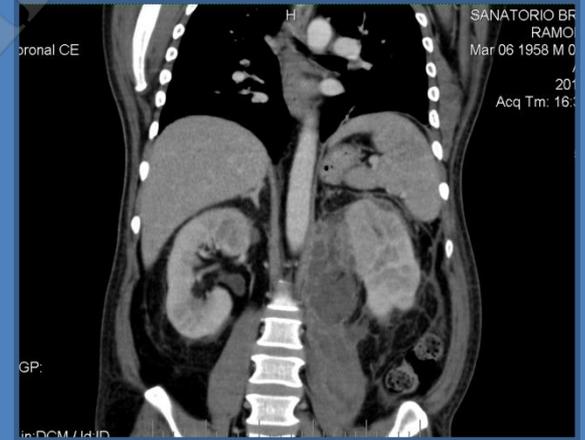
- Defensina péptida producida por un hongo, no tóxica para células animales, rápida muerte celular.
- Resensitización a beta-lactámicos y aminoglucósidos (SAMS y SAMR)

Atractiva molécula del futuro?



Combinación CGP / Comentarios finales

- Agresividad terapéutica inicial en infecciones graves
- Concepto carga bacteriana y resistencia
 - Vancomicina y hVISA ¹
 - SAMS hiperproductor de Bla tipo A y falla a CFN ²
 - Desarrollo de resistencia linezolid, daptomicina ³
 - Falta de efectividad de clindamicina (MLSb) y TMP-SMZ



1- Lodise TP. J Antimicrob Agents Chemother 2008;62:1138
2- Nannini EC. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3437
3- Fowler VG Jr. N Engl J Med 2006;355:653
4- Levin TP, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1222