

# Absceso subcutáneo por SAMR en receptor de trasplante hepático

## Opciones terapéuticas

Octubre 2015

Prof. Adj. Dra. Prieto

Residente Dra. Iglesias



Sexo masculino, 52 años,

Antecedentes personales:

Tabaquista intenso, probable enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfermedad renal crónica, creatinina basal 1,6-1,9 mg/dl

Síndrome de Budd-Chiari

Primer trasplante hepático en el año 2008 en Argentina, cirugía de trasplante sin complicaciones iniciales, status CMV receptor +, se desconoce status del donante.

Tratamiento inmunosupresor: everolimus 1,25 mg cada 12hs, micofenolato mofetilo 750 mg cada 12hs,

Sin complicaciones infecciosas iniciales

Eventración de incisión quirúrgica mediana subxifoidea



Enfermedad actual:

Consulta el 31/08 en Hospital Militar policlínica de trasplante hepático por dolor a nivel eventración de herida mediana subxifoidea de 3 días de evolución y fiebre de 38 °C TAX.

Al examen físico:

Paciente vigil, bien orientado en tiempo y espacio, eupneico, bien hidratado y perfundido.

CV: RR 98 cpm, ruidos bien golpeados, silencios libres.

PP: MAV disminuído globalmente, escasos estertores secos.

ABD: blando, depresible, se observa tumoración dolorosa, eritematosa a nivel de herida mediana subxifoidea.

Visto por equipo quirúrgico plantean diagnóstico de eventración estrangulada de mediana subxifoidea, con contenido epiploico o asas delgadas.



## Conducta:

- 1) Intervención quirúrgica de urgencia
- 2) Se solicita ecodoppler doppler abdominal, hemograma, función renal, hepatograma,
- 3) Valoración con PCT, PCR y hemocultivos x2 en vistas a valorar complicación infecciosa.
- 4) Inicio de tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam 4,5 g i/v 30 minutos previo a procedimiento quirúrgico, luego mantener plan antibiótico,



|                              | DÍA 1 (31/08) |
|------------------------------|---------------|
| PCR (mg/dl)                  | 258,2         |
| PCT (ng/ml)                  | 0,90          |
| GB (/mm <sup>3</sup> )       | 14.400        |
| NEUT (/mm <sup>3</sup> )     | 12.500        |
| LINF (/mm <sup>3</sup> )     | 400           |
| Hb (g/dl)                    | 9,4           |
| PLT (/mm <sup>3</sup> )      | 276.000       |
| Azoemia                      | 49            |
| <b>Creatininemia (mg/dl)</b> | <b>2,30</b>   |
| Hepatograma                  | S/P           |

Día 1\_EcoDoppler hepático: A nivel epigástrico se observa eventración de herida operatoria con contenido intestinal.

Día 1\_31/08/15 Descripción operatoria:

Duración: 45 minutos

Diagnóstico operatorio: absceso subcutáneo + eventración sin compromiso de asa intestinal

Operación realizada: drenaje de absceso y reparación de eventración con malla de vicryl

Abordaje: Incisión en gajo de naranja incluyendo cicatriz previa. Se evacúa absceso, se extiende desde la piel hasta la pared muscular por encima de saco de eventración.

Táctica y técnica: Apertura de saco, se explora cavidad y se liberan adherencias del epiplón al anillo. Se coloca malla de vicryl intraperitoneal separada de las vísceras por epiplón, se fija malla por puntos cardinales de prolene 2.0.

Cierre de pared por encima de la malla, lavado de la pared. Se deja herida mechada con mecha iodoformada.



- Día 2\_01/09:

Paciente en apirexia, sin elementos de SIRS, abdomen blando, depresible, indoloro, herida quirúrgica sin signos fluxivos con exudado serosanguinolento

PCT (2,70 ng/ml) Y PCR (278 mg/dl) en ascenso

Creatinina 2,3 mg/dl

Cultivo de absceso subcutáneo: *Staphylococcus aureus* pendiente estudio de sensibilidad antibiótica



## EN SUMA:

- 52 años
- Trasplante hepático hace 7 años
- Enfermedad renal crónica agudizada, clearance de Creatinina 31 ml/min
- Eventración sin compromiso intestinal, reparación con malla de vicryl
- Absceso subcutáneo a *Staphylococcus aureus*, drenaje quirúrgico

## Día 2\_Conducta:

\_Se suspende piperacilina-tazobactam

\_Se inicia tratamiento con ceftaroline 600 mg dosis carga, 300 mg i/v cada 12hs (dosis ajustada a función renal), indicado para cubrir tanto *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible como *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, en paciente con Clearance de Creatinina menor a 60 ml/min.

\_Se solicita PCR Y PCT de control.



- Día 5\_04/09:

Paciente sin elementos de SIRS, sin dolor abdominal, herida quirúrgica sin elementos fluxivos, exudado turbio a través de herida.

Informe de cultivo de absceso: *Staphylococcus aureus* sensible a gentamicina, TMP-SMX, vancomicina CIM 0,5. Resistente a meticilina y clindamicina.

PCR en descenso 108 mg/dl (previa de 270mg/dl)

PCT en descenso 1 ng/ml (previa de 2,30 ng/ml)

Creatininemia 1,99 mg/dl

Conducta:

\_Continúa tratamiento con ceftaroline debido a función renal alterada.

\_Se solicita nueva PCT Y PCR.



- Día 8\_07/09:

En apirexia, buena evolución, herida bajo curación seca.

Parámetros de actividad infecciosa continúan en descenso,

PCR 34,9 mg/dl

PCT 0,20 ng/ml

Descenso de creatininemia a 1,83 mg/dl, clearance 41 ml/min

Conducta:

\_Se ajusta dosis de ceftaroline a función renal, 400 mg cada 12 hs i/v



- Día 10\_09/09:

Buena evolución en apirexia, sin dolor abdominal

Conducta:

\_Continúa tratamiento en internación domiciliaria

\_ Se plantea completar 10 días de ceftaroline i/v, completar tratamiento con TMP-SMX v/o entre 4-6 semanas de acuerdo a evolución clínica y reactantes de fase aguda

\_Control en 48 hs en policlínica

\_Se solicita nueva PCR Y PCT de control en 48 hs



- Día 12\_11/09:

Día 10 de tratamiento con ceftaroline

Concorre a control y curación de sitio quirúrgico.

El día previo evacuación espontánea a través de herida quirúrgica de secreción amarillenta, bilis? No dolor abdominal, no fiebre.

Al examen destaca: abdomen blando, depresible, a través de sitio quirúrgico presenta salida de líquido bilioso escaso y claro. No celulitis de pared.

Se consulta a cirujano que explica que durante cirugía se produjo pequeña lesión hepática al debridar hígado de pared abdominal, que se resolvió con puntos de sutura.

Planteos diagnósticos:

- Fístula (fuga) biliar por lesión hepática?
- Más alejado fístula de intestino delgado?
- No impresiona infección activa actual





- Conducta:

- \_ Se suspende ceftaroline (completó 10 días de tratamiento i/v).

- \_ Se realiza switch a TMP SMX v/o 160/800 mg cada 12hs, se plantea completar con 4 semanas de tratamiento v/o.

- \_ Conducta expectante para cobertura de BGN.

- \_ Se solicita dosificación de bilirrubia en exudado de herida quirúrgica.

- Día 13\_12/09:

Sin cambios clínicos. PCR 41 mg/dl. PCT 0,20 ng/ml.

Equipo quirúrgico plantea presencia de fístula biliar de origen lóbulo hepático izquierdo, el cual se encontraba adherido a la pared abdominal.



- Día 15\_14/09: En apirexia, sin dolor abdominal, volumen de fuga biliar importante. Equipo quirúrgico decide curación con sistema de vacío y aspiración continua para control del gasto.



- Día 16\_15/09:

Sin cambios clínicos. Drenaje con 300cc líquido oscuro en últimas 24 hs.  
Ascenso de creatininemia de 2,69 mg/dl

Conducta:

Se descende dosis de TMP-SMX a 80/400 mg cada 12hs por deterioro de función renal.

- Día 26, 25/09:

Asintomático, en apirexia, descenso de gasto de sistema aspirativo se retira el mismo.



- Día 29, 28/09:

Buena evolución en apirexia, sin elementos de SIRS, sin dolor abdominal.

Se otorga alta médica.

Se indica completar 4 semanas de tratamiento con TMP/SMX v/o ajustado a función renal, controles en policlínica con PCR y PCT.



Ingreso  
Drenaje de  
absceso  
subcutáneo,  
colocación de  
malla

Aumento de  
dosis de  
ceftaroline

Reingreso  
Fístula biliar

|                           | DÍA 1<br>(31/08) | DÍA 2<br>(01/09) | DÍA 3<br>(2/09) | DÍA 5<br>(04/09) | DÍA 8<br>(07/09) | Día 12<br>(11/09) | Día 17<br>(16/09) | Día 22<br>(21/09) | Día 23<br>(22/09) | Día 27<br>(26/09) |
|---------------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| PCR<br>(mg/dl)            | 258              | 278              | 270             | 108              | 34,9             | 41.5              | 19                | 12,1              | 10,4              | 11                |
| PCT<br>(ng/ml)            | 0,90             | 2,70             | 2,30            | 1,00             | 0,20             | 0,20              | 0,30              | 0,10              | 0,20              | 0,20              |
| GB<br>(/mm <sup>3</sup> ) | 14.400           | 9.300            | 8.200           | 6.700            | 7.100            | 5.200             | 6.900             | 7.600             | 7.300             | 6.800             |
| Crea<br>(mg/dl)           | 2,30             | 2,15             | 2,09            | 1,99             | 1,83             | 2,32              | 2,57              |                   | 2,14              | 2,08              |

PTZ

CEFTAROLINE

TMP-SMX v/o

Día 15-26: Sistema de drenaje  
aspirativo



## EN SUMA:

- 52 años
- Trasplante hepático hace 7 años
- Enfermedad renal crónica agudizada
- Eventración sin compromiso intestinal, reparación con malla de vicryl
- Absceso subcutáneo a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, drenaje quirúrgico
- Fístula biliar por lesión de lóbulo hepático izquierdo colocación de sistema aspirativo





Foto a los 7 días del alta

# Revisión:

- Tratamiento antimicrobiano de infecciones de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) en pacientes con insuficiencia renal, opciones disponibles en nuestro país. CEFTAROLINE
- Otras opciones de tratamiento de infecciones de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente



# Infecciones por SAMR

- SAMR uno de los principales patógenos multi-resistente causantes de infecciones de piel y partes blandas(IPPBB) complicadas y de infecciones hospitalarias, especialmente bacteriemias y neumonías asociadas a ventilador (NAV).
- Peor pronóstico que infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible (SAMS).
- Elección de terapia antimicrobiana basada en prevalencia local, perfil de resistencia de SAMR, características clínicas y factores de riesgo del paciente.

Gould I, et al. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 96-104.



# Opciones para tratamiento de IPPBB por SAMR: CEFTAROLINE

- Cefalosporina aprobada en el año 2010 por la FDA para el tratamiento de infecciones agudas de piel y de estructuras cutáneas (IPPBB) y neumonía aguda bacteriana adquirida en la comunidad (NAC).
- Amplio espectro in vitro, actividad contra bacterias Gram+ y Gram negativas, incluyendo SAMR, *S. pneumoniae* multidrogo resistentes y resistente a penicilina, así como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.
- Betalactámico, cefalosporina con actividad anti-SAMR.
- Cefalosporina de 5ta. generación.

Lodise T, Low D. *Drugs* 2012; 72(11): 1473-93.

Kaushik D, Rathi S, Jain A. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 389-95.



# Mecanismo de acción

- Sustrato análogo de proteínas de unión a penincilinas (PBPs) presente en la pared de las células bacterianas. Se une e inactiva de forma irreversible las PBPs, inactivando la transpeptidación y transglicosidación en la biosíntesis de la pared celular, lo que desencadena lisis y muerte bacteriana.
- Afinidad aumentada x PBPs mutantes en bacterias Gram+ resistentes a betalactámicos, mayor para PBP2a en SAMR y PBP2x en *S. pneumoniae*.

Lodise T, Low D. Drugs 2012; 72(11): 1473-93.

Kaushik D, Rathi S, Jain A. Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 389-95.



**Table 1**

In vitro activity of ceftaroline against various Gram-positive and Gram-negative bacteria [28–37].

| Bacteria (No. of isolates)                   | MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |                   |                   |
|--|--------------------------|-------------------|-------------------|
|  | Range                    | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MS) (1554)     | $\leq 0.008$ –1          | 0.25              | 0.25              |
| <i>S. aureus</i> (MR) (1237)                 | 0.25–2                   | 1                 | 1                 |
| <i>S. aureus</i> (VISA and hVISA) (100)      | 0.25–4                   | 1                 | 2                 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS) (15)  | 0.06–0.13                | 0.13              | 0.13              |
| <i>S. epidermidis</i> (MR) (26)              | 0.25–1                   | 0.5               | 1                 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (613)           | 0.12 to >16              | 2                 | 8                 |
| <i>Enterococcus faecium</i> (VAN-R) (26)     | 4–16                     | >16               | >16               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS) (202)   | $\leq 0.008$ –0.12       | $\leq 0.008$      | 0.015             |
| <i>S. pneumoniae</i> (PI) (103)              | $\leq 0.008$ –0.5        | 0.015             | 0.06              |
| <i>S. pneumoniae</i> (PR) (296)              | $\leq 0.008$ –0.5        | 0.12              | 0.12              |
| Viridans group streptococci (PS) (190)       | $\leq 0.008$ –1          | 0.03              | 0.06              |
| Viridans group streptococci (PR) (42)        | $\leq 0.008$ –1          | 0.03              | 0.5               |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (ERY-S) (91)   | $\leq 0.008$ –0.03       | $\leq 0.008$      | $\leq 0.008$      |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (ERY-S) (59) | $\leq 0.008$ –0.06       | 0.015             | 0.015             |
| <i>S. agalactiae</i> (ERY-NS) (42)           | $\leq 0.008$ –0.12       | 0.015             | 0.015             |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (BL–) (305)    | $\leq 0.008$ –0.25       | $\leq 0.008$      | 0.015             |
| <i>H. influenzae</i> (BL+) (101)             | $\leq 0.008$ –0.2        | 0.015             | 0.03              |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> (BL+) (93)      | $\leq 0.008$ –0.5        | 0.06              | 0.25              |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (403)           | 0.002–1                  | 0.125             | 0.25              |
| <i>Escherichia coli</i> (CAZ-S) (345)        | $\leq 0.03$ to >16       | 0.06              | 0.5               |
| <i>E. coli</i> (CAZ-NS) (63)                 | 2 to >16                 | >16               | >16               |
| <i>E. coli</i> (ESBL+) (15)                  | 0.5 to >32               | >32               | >32               |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> (19)               | 0.03 to >128             | 0.25              | 2                 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (210)           | $\leq 0.03$ to >16       | 0.06              | 0.25              |
| <i>K. pneumoniae</i> (ESBL+) (15)            | 32 to >32                | >32               | >32               |
| <i>Proteus mirabilis</i> (58)                | $\leq 0.03$ to >16       | 0.06              | 4                 |
| <i>Serratia marcescens</i> (59)              | 0.12 to >16              | 0.5               | 16                |
| <i>Salmonella</i> spp. (46)                  | 0.13–2                   | 0.13              | 0.25              |
| <i>Citrobacter freundii</i> (CAZ-S) (50)     | 0.06–16                  | 0.12              | 0.25              |
| <i>C. freundii</i> (CAZ-NS) (33)             | 4 to >16                 | >16               | >16               |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (CAZ-S) (50)     | $\leq 0.03$ to >16       | 0.12              | 1                 |
| <i>E. cloacae</i> (CAZ-NS) (35)              | 0.12 to >16              | >16               | >16               |
| <i>Actinobacter</i> spp. (47)                | $\leq 0.03$ to >16       | 4                 | >16               |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (58)           | 1 to >128                | 16                | 128               |

MIC, minimum inhibitory concentration; MIC<sub>50/90</sub>, MIC for 50% and 90% of the isolates, respectively; MS, methicillin-susceptible; MR, methicillin-resistant; VISA, vancomycin-intermediate *S. aureus*; hVISA, heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus*; VAN-R, vancomycin-resistant; PS, penicillin-susceptible; PI, penicillin-intermediate; PR, penicillin-resistant; ERY-S, erythromycin-susceptible; ERY-NS, erythromycin-non-susceptible; BL–,  $\beta$ -lactamase-negative; BL+,  $\beta$ -lactamase-positive; CAZ-S, ceftazidime-susceptible; CAZ-NS, ceftazidime-non-susceptible; ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase.



# Actividad contra microorganismos Gram +

- Actividad contra Gram+ aerobios asociados a NAC e IPPBB.
- SAMS: CIM50 Y CIM90 0,25mg/L.
- SAMR: CIM50 y CIM90, de 0,5 mg/L y 1 mg/L respectivamente.
- FDA punto de corte de susceptibilidad < o igual 1mg/L para *S. aureus* aislado en cultivos de piel y partes blandas.
- Actividad contra SAMR heterorresistentes con resistencia intermedia a vancomicina (hVISA), resistencia intermedia a vancomicina (VISA), resistente a vancomicina (VRSA), y resistentes a daptomicina.
- Acción frente a *S. pneumoniae* con diferentes grados de resistencia a penicilina. CIMs bajas para aquellos con resistencia a macrólidos, fluorquinolonas y cefalosporinas.
- Actividad limitada contra *E faecalis* (CIM90>,4mg/L) y *E faecium* (CIM90>,16mg/L).



# Actividad frente a patógenos Gram negativos

- Actividad contra Gram negativos aislados en NAC, como *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*, incluyendo los productores de betalactamasas.
- Actividad frente a Enterobacterias asociadas a IPPBB y NAC, incluyendo *E. coli* y *K. pneumoniae*, con una un punto de corte aprobado por la FDA CIM < o igual a 0,5mg/L.
- **No tiene actividad contra Gram negativos productores de BLEE (de tipo THEM, SHV, o CTX-M), ni de productoras de carbapenemasas (OXA-48, KPC, metalo-beta-lactamasas), o sobreexpresión de AMP-C cefalosporinas.**
- **Poca o ninguna actividad contra BGN no fermentadores como *Ps aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia*.**

Lodise T, Low D. Drugs 2012; 72(11): 1473-93.

Kaushik D, Rathi S, Jain A. Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 389-95.



# Actividad frente anaerobios

- Activa frente a muchos Gram+ anaerobios, como *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidum* y especies de *Actinomyces*.
- Inactiva contra mayoría de anaerobios Gram negativos productores de betalactamasas, incluidos *Bacteroides fragilis* y especies de *Prevotella*.

Lodise T, Low D. Drugs 2012; 72(11): 1473-93.



# Modelos de eficacia in vitro

- Ceftaroline demuestra propiedad bactericida tiempo-dependiente, concentración independiente.
- El porcentaje de tiempo que las concentraciones séricas del fármaco libre exceden la CIM ( $\%T > CIM$ ) del patógeno es el mejor parámetro farmacocinético/farmacodinámico de eficacia, como sucede con otros antimicrobianos betalactámicos.

Lodise T, Low D. *Drugs* 2012; 72(11): 1473-93.

Kaushik D, Rathi S, Jain A. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 389-95.



# Perfil Farmacocinético

- No se observó efecto acumulativo de fármaco luego de múltiples dosis i/v de 600 mg cada 12hs por más de 14 días en pacientes sanos con función renal normal.
- Unión a proteínas del 20%, disminución de unión con aumentos de concentraciones entre 1 a 50 ug/ml.
- Metabolismo: No es sustrato de enzima CYP P450
- No existen estudios que evalúen interacción con otros fármacos

Lodise T, Low D. *Drugs* 2012; 72(11): 1473-93.

Kaushik D, Rathi S, Jain A. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 389-95.



# Dosis y administración

- Eliminación renal, escasa eliminación fecal
- Función renal normal: dosis de 600 mg a pasar en 1 hora, cada 12hs
- Clearance de Creatinina (Cl Crea)  $>30$  a  $\leq 50$  ml/min: 400mg c/ 12hs
- Cl Crea  $\geq 15$  a  $\leq 30$  ml/min: 300 mg c/ 12hs
- Enfermedad renal terminal o hemodiálisis (HD): 200 mg c/ 12hs postHD
- Duración total de 5-14 días para IPPBB, y de 5-7 días para NAC.

Lodise T, Low D. Drugs 2012; 72(11): 1473-93.



# Tolerabilidad

- Efectos adversos menores. Perfil de seguridad similar al de otras cefalosporinas.
- Efectos adversos más frecuentes: diarrea (4,2-6,5%), cefalea (3,4-5,3%), náuseas (2,3-6,2%), insomnio (3,1-3,5%), cristaluria (9%) y elevación de creatinquinasa, y transaminasas hepáticas, cambios en el color y olor de la orina.
- Hipersensibilidad en alérgicos a cefalosporinas y penincilinas
- Efectos adversos relacionados a infusión: dolor (3%), trombosis (1,5%) .
- Riesgo de asociación con diarrea por *C. difficile*

Kaushik D, Rathi S, Jain A. Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 389-95.



# Ensayos clínicos: CANVAS 1 y 2

- Estudios fase III, multinacionales, randomizados, doble-ciego, de diseño idéntico, periodo febrero-diciembre 2007.
- Comparar la efectividad y tolerancia de ceftaroline versus la combinación de vancomicina + aztreonam en pacientes con IPPBB.
- Criterios inclusión: IPPBB grave que requieran hospitalización inicial o tratamiento en servicio de urgencia, y  $\geq 5$  días de tratamiento ATB i/v,  $\geq 3$  signos clínicos de infección y si involucra tejidos profundos o requiere de intervención quirúrgica, o en pacientes diabéticos o con enfermedad vascular periférica.
- Criterios exclusión: Infección documentada o sospechada por microorganismos anaerobios, hongos, parásitos, virus o *Ps aeruginosa* o  $>24$ hs de ATB sistémico en  $<96$  hs antes de la aleatorización.

Paciel D. Ceftaroline Cuál es su lugar? Disponible en:<http://www.infectologia.edu.uy/publicaciones/papers-review/julio-2014/ceftaroline-cual-es-su-lugar>

Poon H, Chang M, Fung H. Clinical Therapeutics 2012; 34: 743-765.



- 1378 pacientes, aleatorización 1:1 para tratamiento con ceftaroline 600 mg i/v cada 12hs i/v o vancomicina 1g+ aztreonam 1 g i/v cada 12hs durante 5-14 días.

## Resultados:

- Ceftaroline tasa de curación clínica comparable a la de vancomicina+aztreonam (91,1% vs 93,3% respectivamente).
- Tasas de curación clínica con ceftaroline fosfamicil fueron 95,1% para SAMR y 91,3% para SAMS. Con vancomicina + aztreonam tasas de curación fueron del 95,2% y 94,6% respectivamente.

Paciel D. Ceftaroline Cuál es su lugar? Disponible en:<http://www.infectologia.edu.uy/publicaciones/papers-review/julio-2014/ceftaroline-cual-es-su-lugar>

Poon H, Chang M, Fung H. Clinical Therapeutics 2012; 34: 743-765.



- Para *S pyogenes* tasas de respuesta clínica similares entre ambos grupos (53,2% para ceftaroline y 57,1% para vancomicina+aztreonam).
- Combinación de aztreonam + vancomicina tasas de respuesta microbiológica superiores que ceftaroline en infecciones por BGN.
- Tendencia a tasa de curación clínica mayor entre pacientes con infecciones bacteriémicas tratados con vancomicina+aztreonam.

**Conclusión: Ceftaroline no es inferior a vancomicina+aztreonam para el tratamiento de IPPBB.**

Paciel D. Ceftaroline Cuál es su lugar? Disponible en:<http://www.infectologia.edu.uy/publicaciones/papers-review/julio-2014/ceftaroline-cual-es-su-lugar>

Poon H, Chang M, Fung H. Clinical Therapeutics 2012; 34: 743-765.



# Opciones de tratamiento de infecciones por SAMR

- Linezolid:  
Beneficio significativamente mayor que vancomicina en neumonia nosocomial e IPPBB, se asocia a menor tiempo de terapia i/v y hospitalización.  
Efectos adversos gastrointestinales y trombocitopenia.  
Nefrotoxicidad más frecuente con vancomicina que con linezolid.
- Daptomicina:  
Lipopetido, aprobada para tratamiento de IPPBB, endocarditis de cavidades derechas, bacteriemias por *S. aureus*, infecciones por VISA  
No efectiva en tratamiento de neumonia, ya que es inactivada por surfactante pulmonar.  
Menor riesgo de nefrotoxicidad en comparación con vancomicina.



- Tigeciclina:

Glicilciclina bacteriostática, aprobada para tratamiento de IPPBB, infecciones intra-abdominales complicadas y NAC.

- Telavancin:

Lipoglicopéptido bactericida, aprobada para tratamiento de IPPBB. En ensayos clínicos fase III, no inferior a vancomicina en eficacia clínica y bacteriológica en IPPBB.

Más efectiva que vancomicina en infecciones monomicrobianas por *S. aureus* con CIM para vancomicina  $\geq 1$  ug/ml.

Efectos adversos: diarrea, anemia, hipopotasemia, constipación e insuficiencia renal (éste último efecto adverso severo).

## TMP-SMX:

- Activo frente al 95% de las cepas de *S. aureus* incluyendo meticilino-resistente. Bactericida, concentración dependiente.
- Alternativa en IPPBB de gravedad leve o moderada, producida por SARM . Preferible cuando las tasas de resistencia a clindamicina superan el 15%. No efectivo para tratamiento de estreptococo betahemolítico, en celulitis asociar betalactámico.
- Si no puede descartarse la existencia de supuración o necrosis utilizar dosis altas (5 mg/kg de trimetoprim cada 8-12h por vía oral o iv).
- En infecciones por *S aureus* de material protésico o de osteosíntesis y en osteomielitis crónica TMP-SMX +rifampicina eficacia similar a oxafloxacin o linezolid combinados con rifampicina.
- No recomendable en monoterapia en infecciones con carga bacteriana elevada (endocarditis), supuración (meningitis, abscesos) o necrosis tisular (fascitis necrosante), especialmente si no puede realizarse un drenaje y/o desbridamiento completos.
- Exposición prolongada posible existencia de variantes de colonia pequeña.

Romero MC, et al. Rev Med Urug 2008; 24: 238-45.

Fergie J, Purcell K. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 67-68.

Paganini H et al. Arch Argent Pediatr 2008; 106(5): 397-403.

Mensa J et al. Rev Esp Quimioter 2013; 26(1): 1-80.



- Vancomicina:

Limitaciones:

- \_actividad pobre contra SAMS,
- \_variación en distribución tisular entre pacientes,
- \_necesidad de monitoreo de concentraciones plasmáticas para alcanzar niveles adecuados y evitar nefrotoxicidad.

Opciones para tratamiento de infecciones causadas por microorganismos con sensibilidad reducida a vancomicina incluyen quinupristin/dalfopristin, TMP-SMX, linezolid o telavacin.

Gould I, et al. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 96-104.



# Conclusiones

- Ceftaroline: excelente opción terapéutica en pacientes con insuficiencia renal que cursan IPPB por *S. aureus* o NAC.

| Ventajas  | Desventajas   |
|---|---|
| Actividad frente <i>SAMS</i> , <i>SAMR</i> , <i>S pneumoniae</i> , <i>S pyogenes</i>                                | Actividad limitada frente a <i>E. faecalis</i> y <i>E. faecium</i>  |
| Activo frente <i>H influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> productores de betalactamasas de espectro ampliado | No es activo contra BGN productores de BLEE, carbapenemasas, aquellos con sobreexpresión de AMP-C, ni BGN no fermentadores. |
| Se puede ajustar dosis a clearance en pacientes con insuficiencia renal   | Inactivo frente anaerobios: <i>Bacteroides fragilis</i> y especies de <i>Prevotella</i>                                     |
| Efectos adversos menores  |   |