



*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Puntos de corte y puntos de actuación del  
farmacéutico clínico

Santiago Grau Cerrato  
Servicio de Farmacia  
Hospital del Mar  
Barcelona



# Evaluación de la actividad *in vitro* de los antimicrobianos

- Antibiograma
  - bajo condiciones estándar, un microorganismo es expuesto a un antimicrobiano, anotándose el efecto tras un periodo de incubación
- Objetivo: categorización en R, I, S

# Evaluación de la actividad *in vitro* de los antimicrobianos

- La categoría de resistencia es más fiable para predecir el fracaso terapéutico que la categoría clínica de sensible para predecir éxito

# Determinación individualizada CIM

- Correlación con el fracaso terapéutico
- Cálculo de índices Pk/Pd
- Seguimiento de su evolución frente a determinadas especies de microorganismos

# Puntos de corte

- Relacionan las concentraciones que alcanza un antibiótico en el organismo con su actividad *in vitro*

# Puntos de corte

- Se utilizan para clasificar los microorganismos como sensibles o resistentes a un determinado antimicrobiano

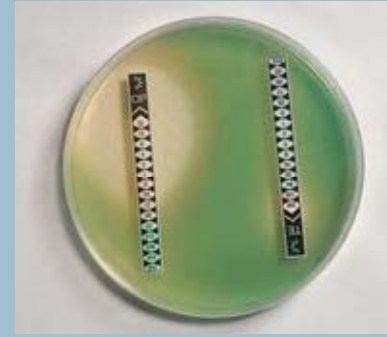
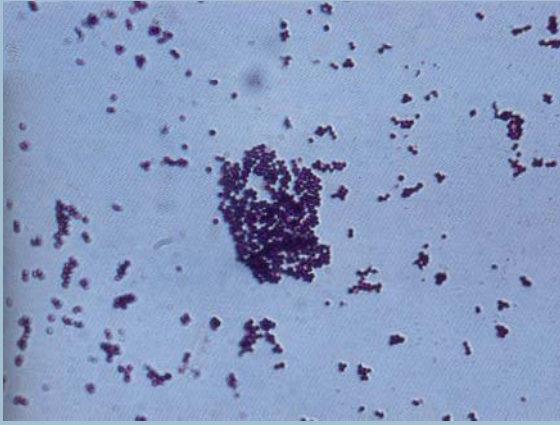
# Puntos de corte

- EUCAST
- CLSI

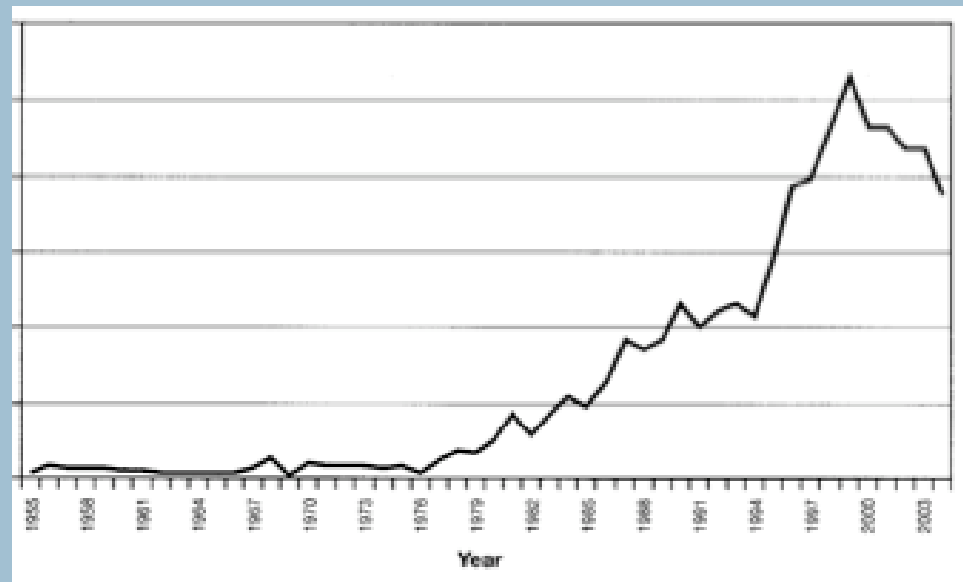


# Puntos de corte

- Se ha avanzado poco en el establecimiento de valores en función del cuadro clínico
  - *S. pneumoniae*
  - ciprofloxacino



# Evolución de las publicaciones de vancomicina 1995-2003



Levine DP. Clin Infect Dis 2006;42:S5-12

# *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

# La misma vancomicina 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		
	$\leq 0.5$ mcg/mL	1 mcg/mL	$> 2$ mcg/mL
2000	79,9%	19,9%	0,2%
2004	28,8%	70,4%	0,4%

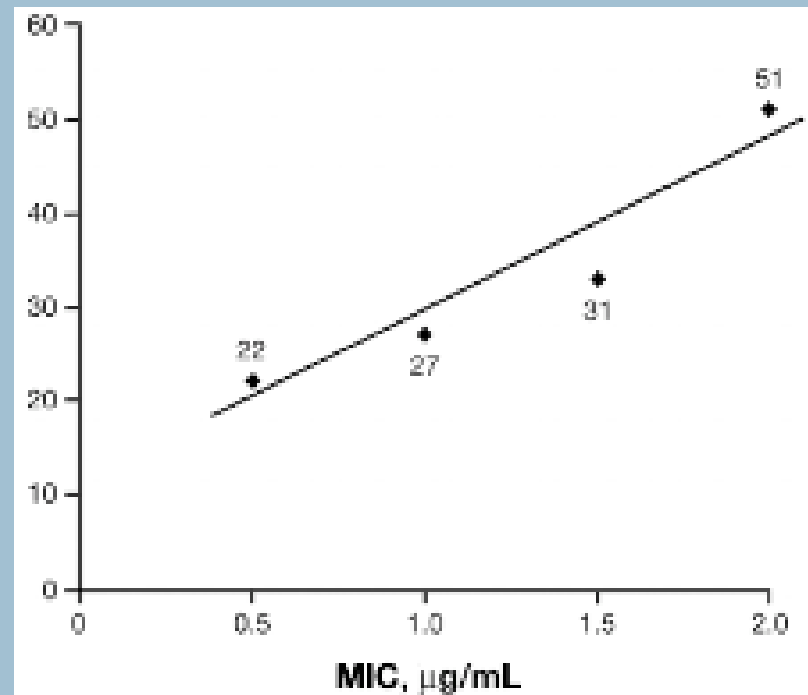
Wang G, et al. J Clin Microbiol 2006; 44:3883-6

# *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

- Se han cuestionado los puntos de corte de sensibilidad actuales

CIM ≤ 2 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

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)
- Estableció los puntos de corte para vancomicina hace más de 20 años (difusión en disco)

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

# CIM vancomicina

- En 2006
  - *S. aureus* sensibles
    - Desde  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$  a  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$
  - *S. aureus* sensibilidad intermedia
    - Desde  $\leq 8-16$   $\mu\text{g/mL}$  a  $\leq 4-8$   $\mu\text{g/mL}$
  - *S. aureus* resistentes
    - Desde  $\geq 32$   $\mu\text{g/mL}$  a  $\geq 16$   $\mu\text{g/mL}$

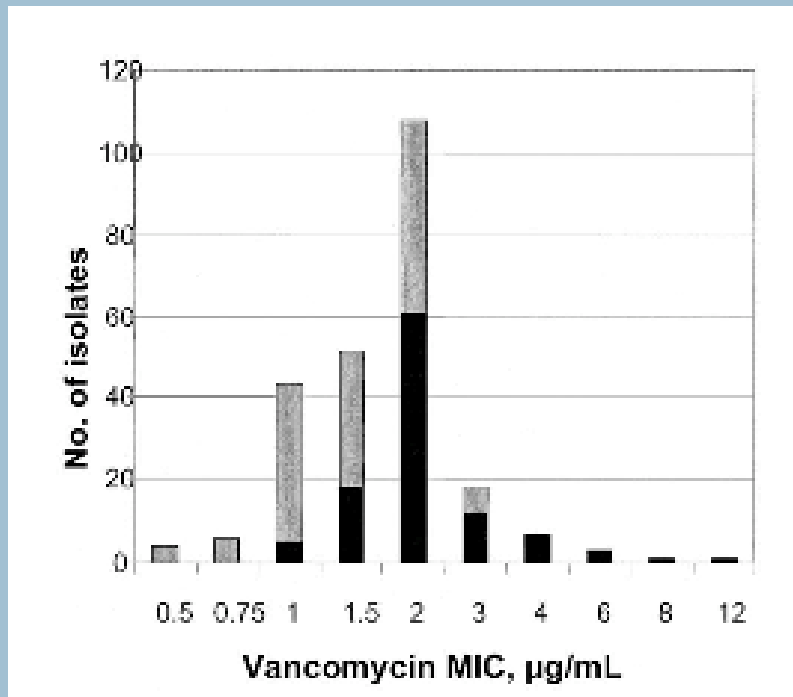
Tenover FC, et al. Clin Infect Dis 2007; 44:1208-15

# CIM vancomicina

- Esta decisión es consecuencia de datos clínicos y microbiológicos que indican que la presencia de *S. aureus* en las infecciones tiene menos posibilidad de responder al tratamiento con vancomicina cuando las CIM tienen valores  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$

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

# CIM vancomicina y heterorresistencia



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

# Pruebas de sensibilidad

- Pueden variar los resultados según el test de sensibilidad utilizado



Prakash V, et al. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4528

# 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

Mohr JF, et al. Clin Infec Dis 2007

# Pk/Pd

- $C_{max}/C_{IM}$
- $T > C_{IM}$
- $AUC/C_{IM}$

Hidayat LK, et al. Arch Intern Med 2006; 166:2138-44

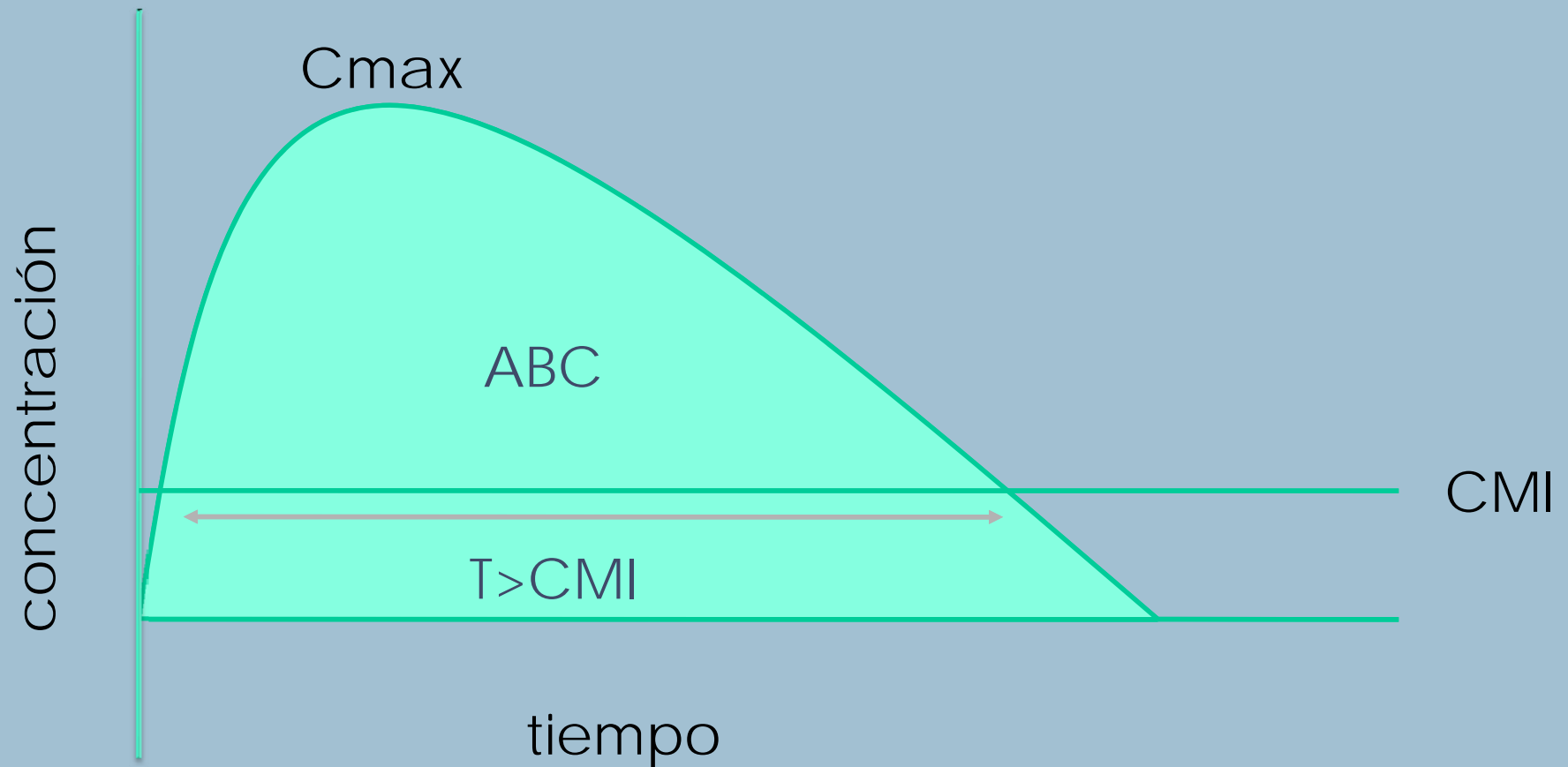
## Perfusión continua frente a intermitente

- 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<sub>ss</sub> 10-15mcg/ml
- Perfusión continua: 30mg/kg Di 15mg/kg C<sub>ss</sub> 20-25mcg/ml

	Conc mcg/ml	T C <sub>ss</sub> (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

**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**

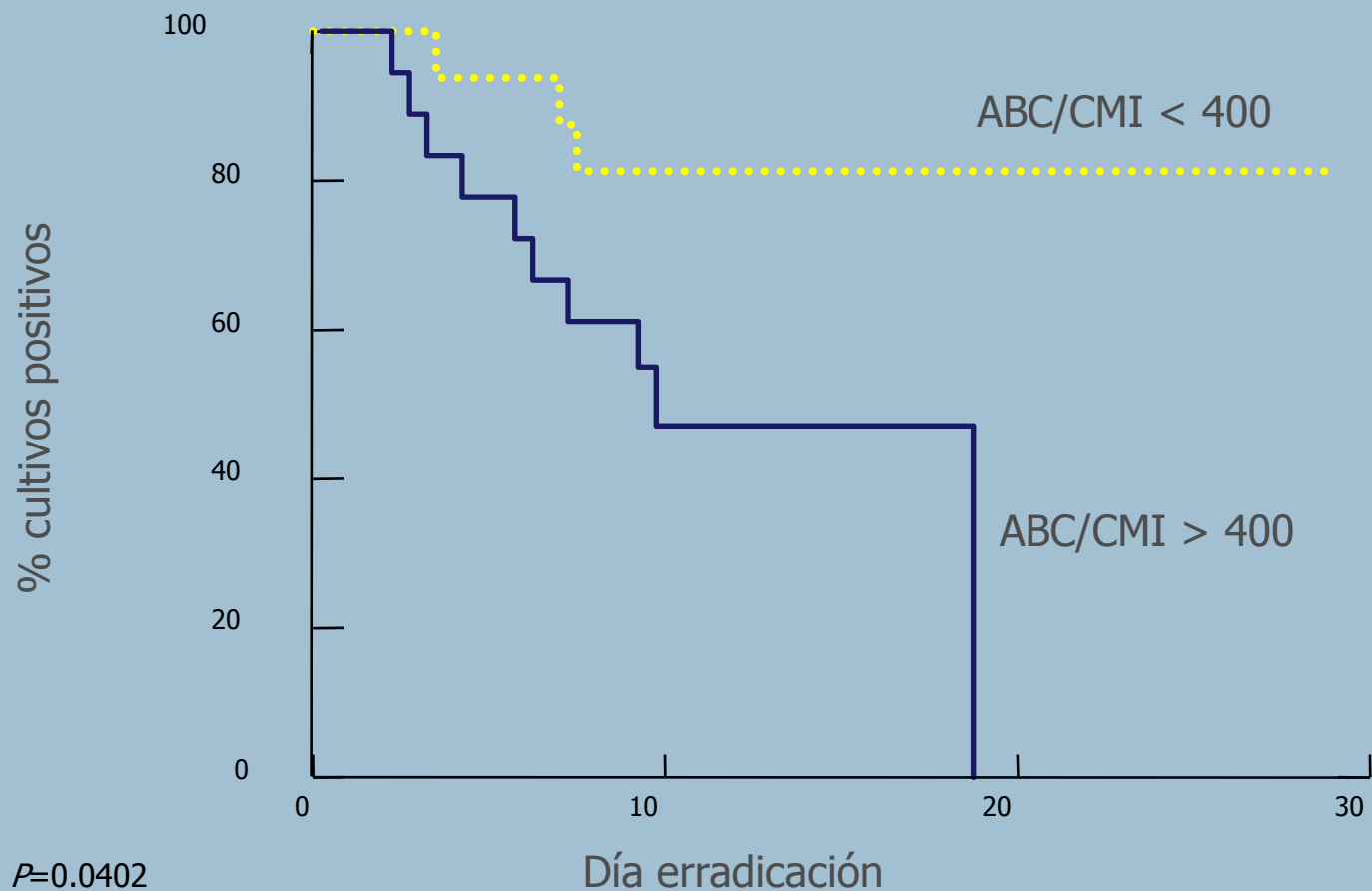
MICHAEL RYBAK, BEN LOMAESTRO, JOHN C. ROTSCHAFER, ROBERT MOELLERING JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BILLETTER, JOSEPH R. DALOVISIO, AND DONALD P. LEVINE

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)*

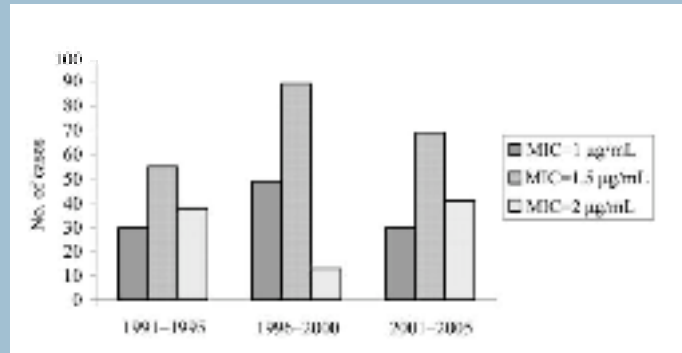
# Pk/Pd vancomicina

Estudio en infecciones tracto respiratorio inferior por SARM



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

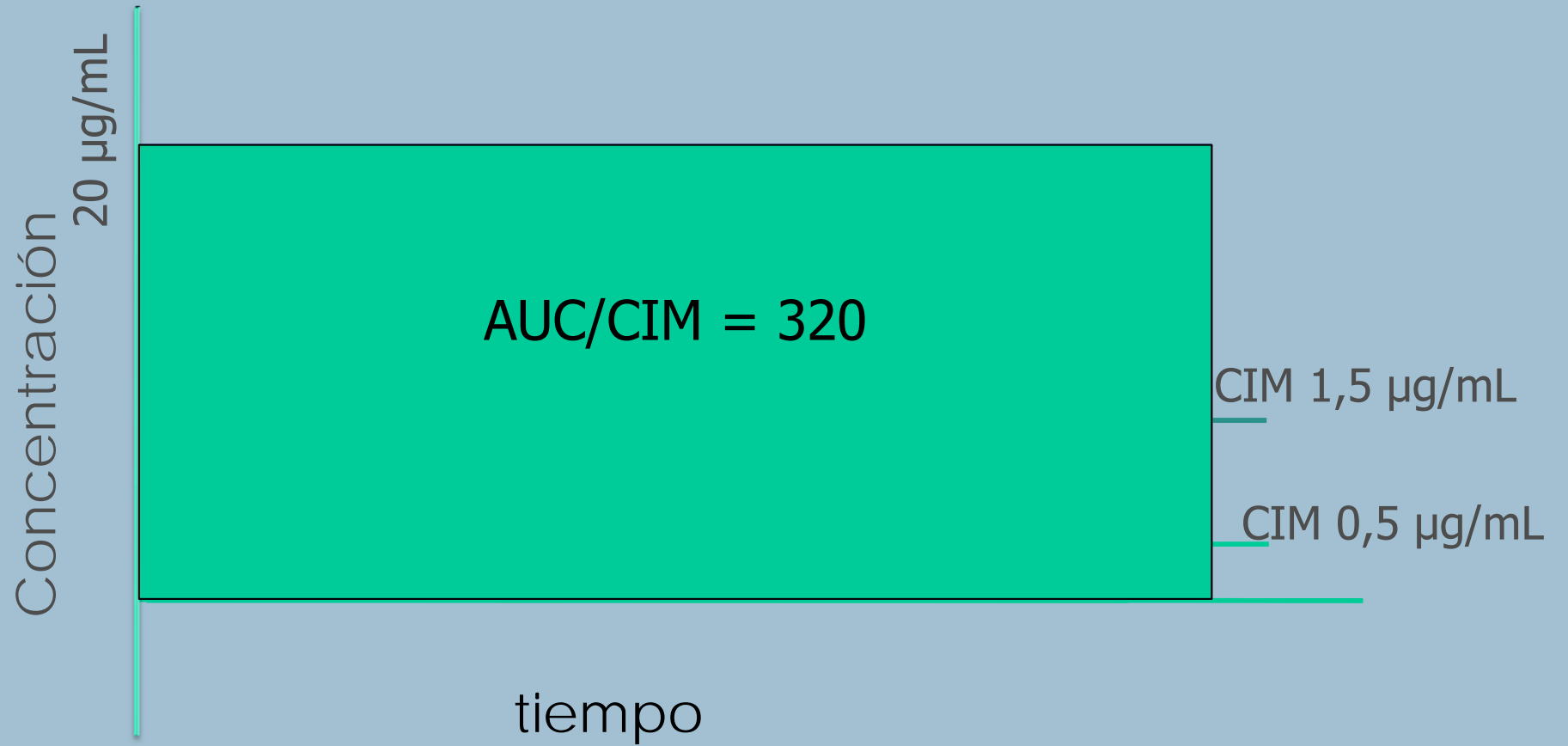
# Bacteriemia por SARM



**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

Soriano A, et al. Clin Infect Dis 2008;46-193-200





## Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

### Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Francisco Gudiol<sup>a</sup>, José María Aguado<sup>b,\*</sup>, Álvaro Pascual<sup>c</sup>, Miquel Pujol<sup>d</sup>, Benito Almirante<sup>e</sup>,  
José María Miró<sup>f</sup>, Emilia Cercenado<sup>g</sup>, María de los Ángeles Domínguez<sup>h</sup>, Álex Soriano<sup>i</sup>,  
Jesús Rodríguez-Baño<sup>j</sup>, Jordi Vallés<sup>k</sup>, Mercedes Palomar<sup>l</sup>, Pilar Tornos<sup>m</sup> y Emilio Bouza<sup>n</sup>

---

## Consenso

---

J. Mensa<sup>1</sup>  
J. Barberán<sup>2</sup>  
P. Llinares<sup>1</sup>  
J. J. Picazo<sup>1</sup>  
E. Bouza<sup>1</sup>  
F. Álvarez Lerma<sup>3</sup>  
M. Borges<sup>2</sup>  
R. Serrano<sup>2</sup>  
C. León<sup>1</sup>  
X. Guirao<sup>4</sup>  
J. Arias<sup>4</sup>  
E. Carreras<sup>5</sup>  
M. A. Sanz<sup>5</sup>  
J. A. García Rodríguez<sup>1</sup>

# Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

---

<sup>1</sup> Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)  
<sup>2</sup> Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)  
<sup>3</sup> Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica  
y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

<sup>4</sup> Asociación Española de Cirujanos (AEC)  
<sup>5</sup> Asociación Española de Hematología y Hemoterapia  
(AEHH)



# Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Michael J. Rybak,<sup>1,2,3</sup> Ben M. Lomaestro,<sup>4</sup> John C. Rotschafer,<sup>5</sup> Robert C. Moellering, Jr.,<sup>1,2,4</sup> William A. Craig,<sup>6</sup> Marianne Billeter,<sup>10</sup> Joseph R. Dalevisio,<sup>11</sup> and Donald P. Levine<sup>7</sup>

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis  
and Management of Intravascular Catheter-Related  
Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases  
Society of America

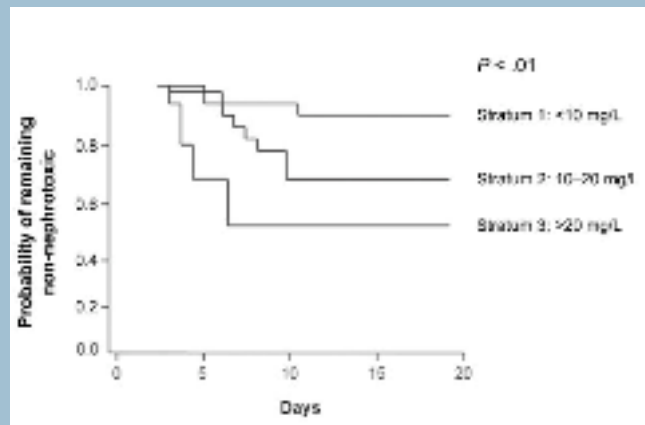
# Nomogramas

$$\text{Ritmo infusión (g/24h)} = [0,029 \times \text{Cl}_{\text{cr}} \text{ (mL/min)} + 0,94] \times C_{\text{ee}} \times 24/1000$$

Buena correlación con la  $C_{\text{ee}}$  deseada en pacientes críticos

Pea F, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1863-7

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



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

# Ototoxicidad

- 89 pacientes
- Duración media tratamiento: 27 días
- Mayores de 53 años (19%)

Forouzesh A, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:483-6

# Recomendaciones vancomicina

- Dosis:
  - La dosis inicial debe ser calculada en base al peso real.

*Nivel evidencia: II*

*Grado de recomendación: A*

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

# Recomendaciones vancomicina

- Cmax frente a Cmin:
  - La determinación de la Cmin presenta una mayor precisión para conocer la efectividad de vancomicina.

*Nivel de evidencia: II*

*Grado de recomendación: B*

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

# Recomendaciones vancomicina

- Desarrollo de resistencias:
  - Evitar  $C_{min} < 10 \mu\text{g/mL}$ .

*Nivel de evidencia: III*

*Grado de recomendación: B*

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



# Recomendaciones vancomicina

- Recomendación Cmin y ajuste de dosis:
  - Cmin entre 15-20 µg/mL
  - AUC/CIM > 400 si la cepa presenta CIM < 1 µg/mL.
  - Valorar dosis de carga de 25-30 mg/Kg

*Nivel de evidencia: III*

*Grado de recomendación: B*

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

# 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.

# 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.

**Table 3. Single-step selection of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants, by carbapenem.**

Pseudom	Selective agent	No. of <i>P. aeruginosa</i> strains from which mutants were isolated, by concentration of agent				
		2 × MIC	4 × MIC	8 × MIC	16 × MIC	
[11]	Doripenem	3	1	0	0	0 >16
[13]	Imipenem	6	2	3	0	3-16
[10]	Meropenem	7	7	3	0	2-4
	Ertapenem	6	3	1	1	

**Successful treatment with doripenem and tobramycin of ventriculitis due to imipenem- and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa***

Michael S. Gelfand, Kerry O. Cleveland\* and Shirin A. Mazumder

Paterson DL, et al. Clin Infect Dis 2009;49:291-8.

Gelfand MS, et al. J Antimicrob Chemother 2009;advance access

