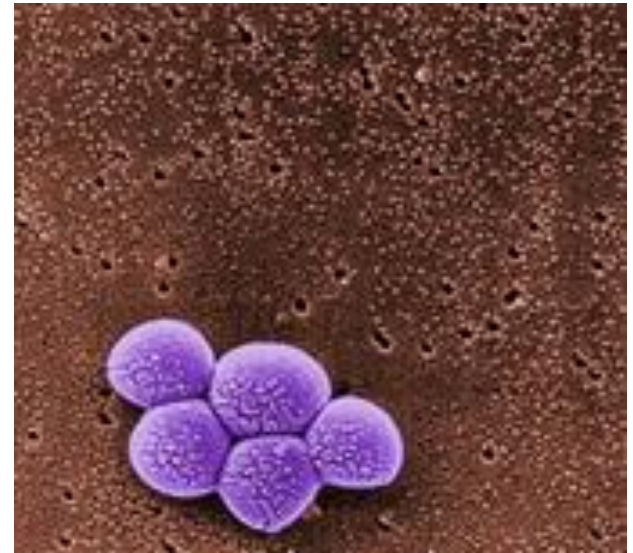


MRSA

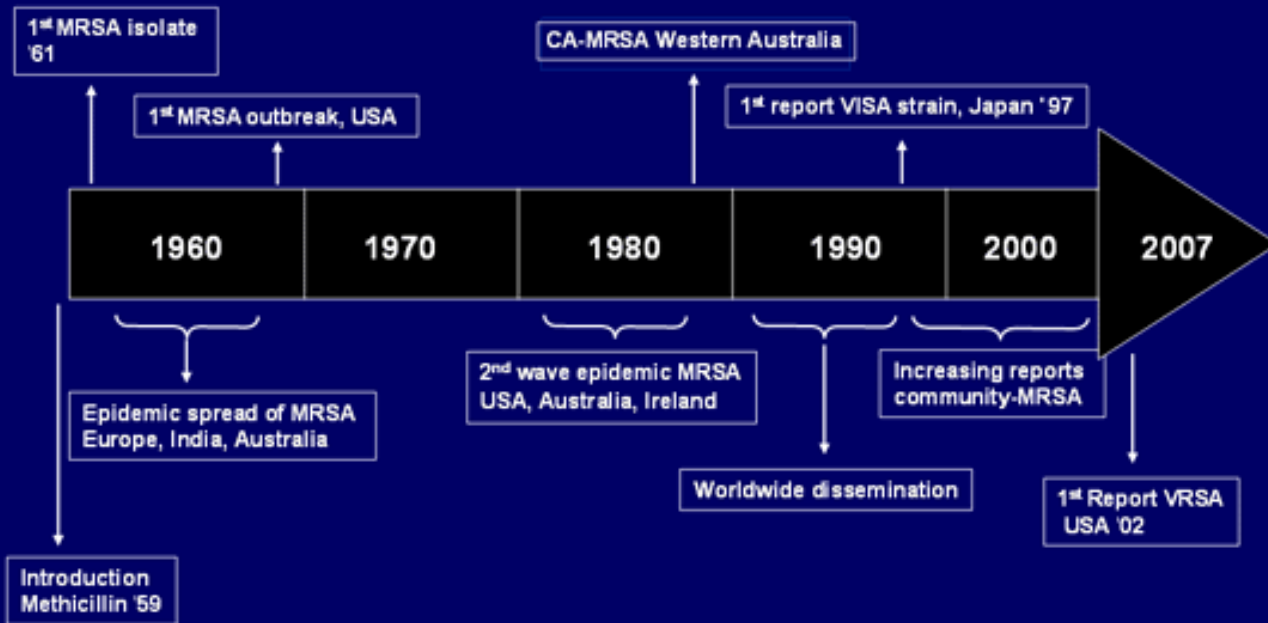


Nuevos fármacos

EVOLUCION RESISTENCIA ESTAFILOCOCO AUREUS

1940	INTRODUCCION PENICILINA
1942	DETECCION CEPAS E. AUREUS RESISTENTES A LA PENICILINA
1959	INTRODUCCION DE LA METICILINA
1961	PRIMER MRSA AISLADO
DECADA DE LOS 60	DISEMINACION MRSA

MRSA Timeline

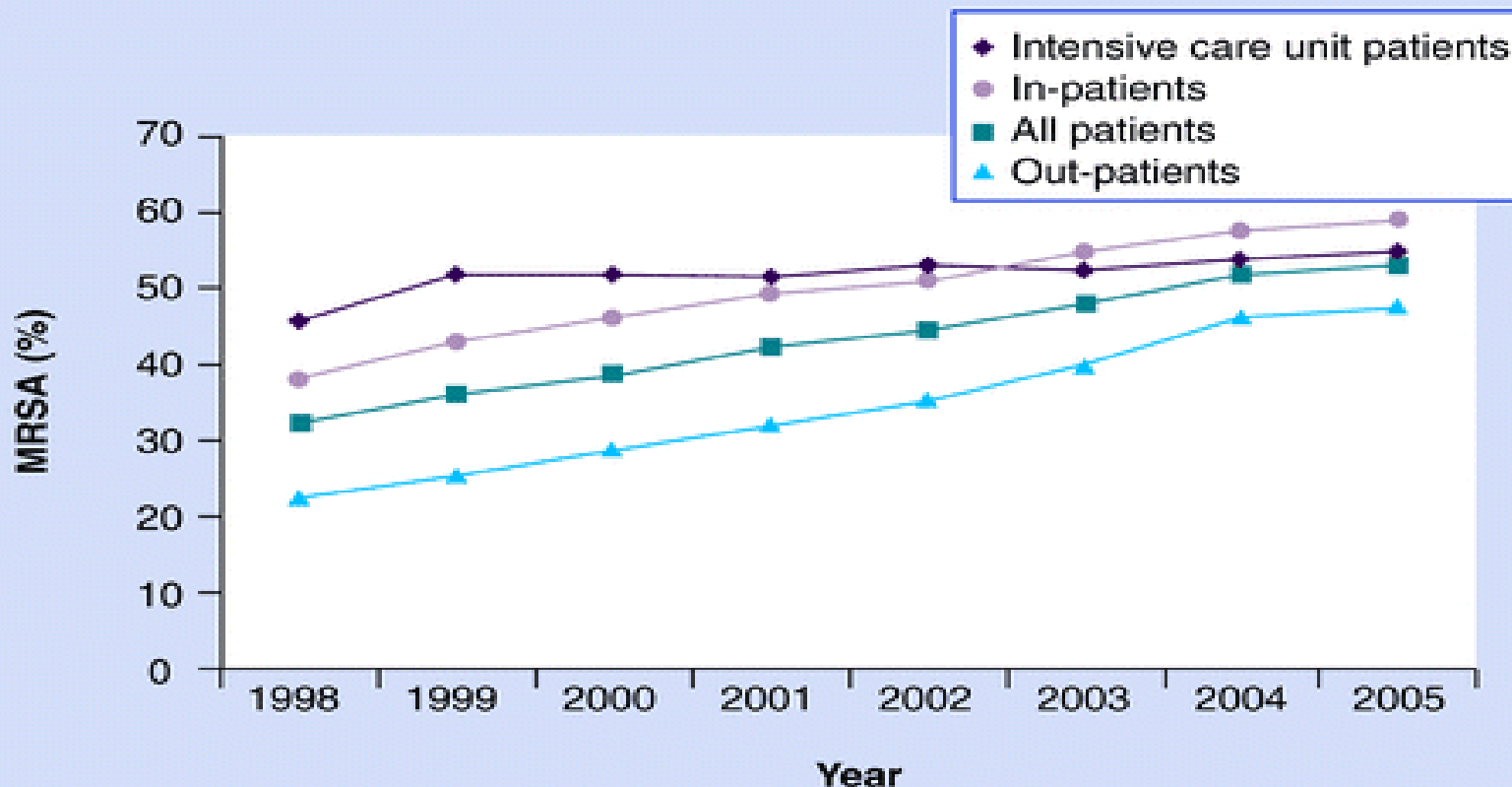


Modified from Fitzgerald & Musser, MRSA: Current Perspectives, '03

Evolución del porcentaje de MRSA en USA 1998-2005

Medscape®

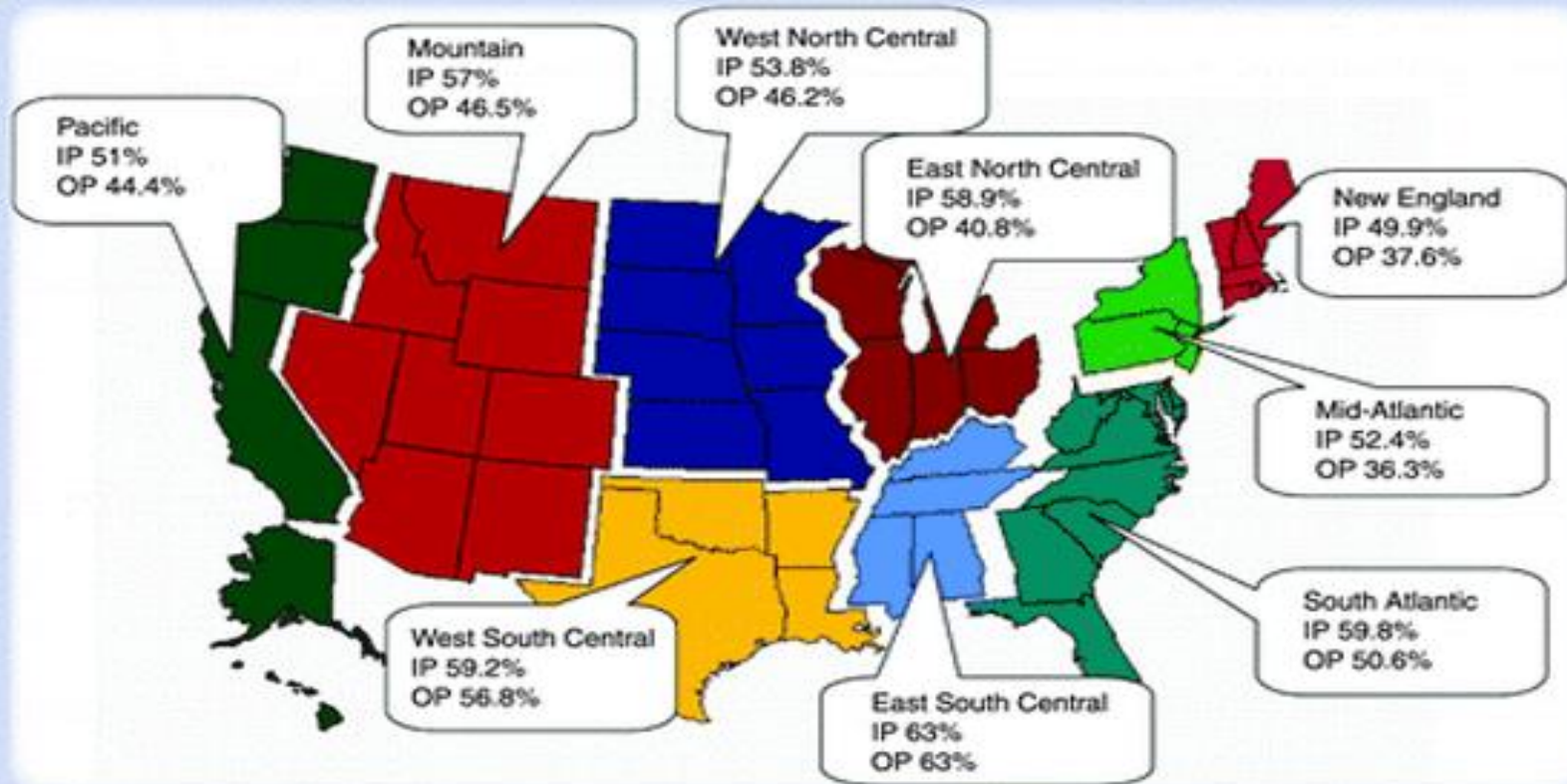
www.medscape.com



Porcentjes de MRSA en USA

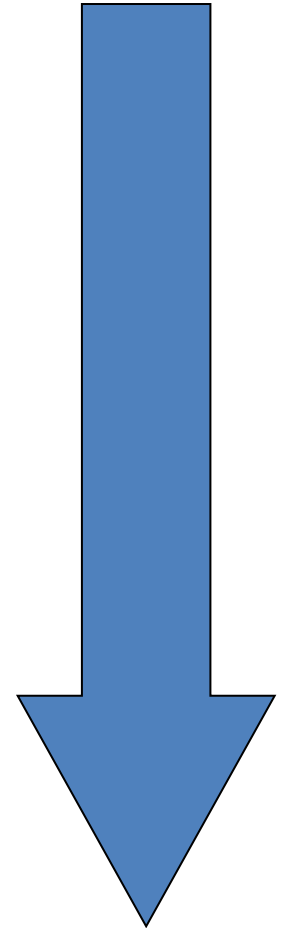
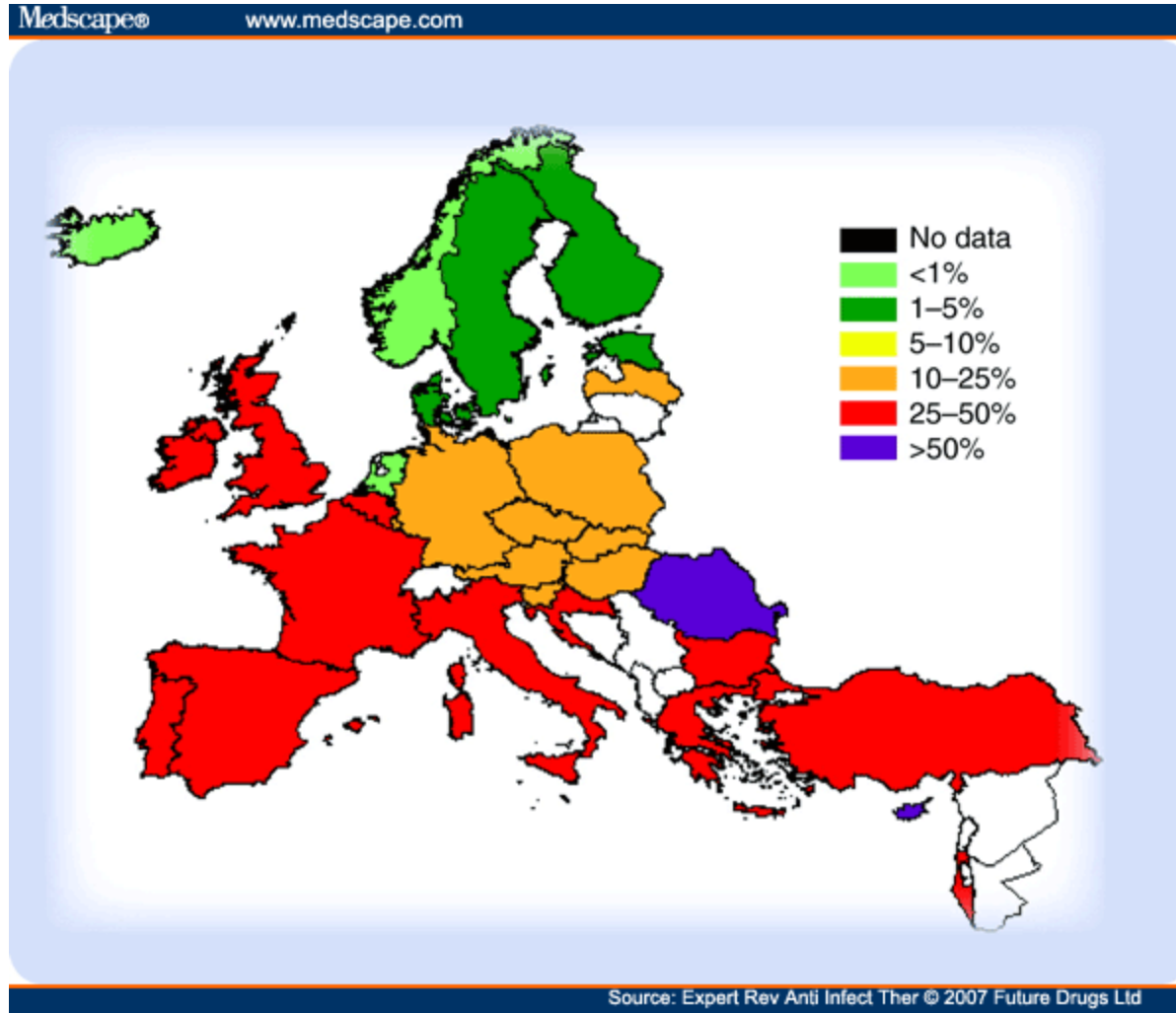
Medscape®

www.medscape.com



Source: Expert Rev Anti Infect Ther © 2007 Future Drugs Ltd

Porcentaje de MRSA aislados en hemocultivos en 31 países europeos (2005)

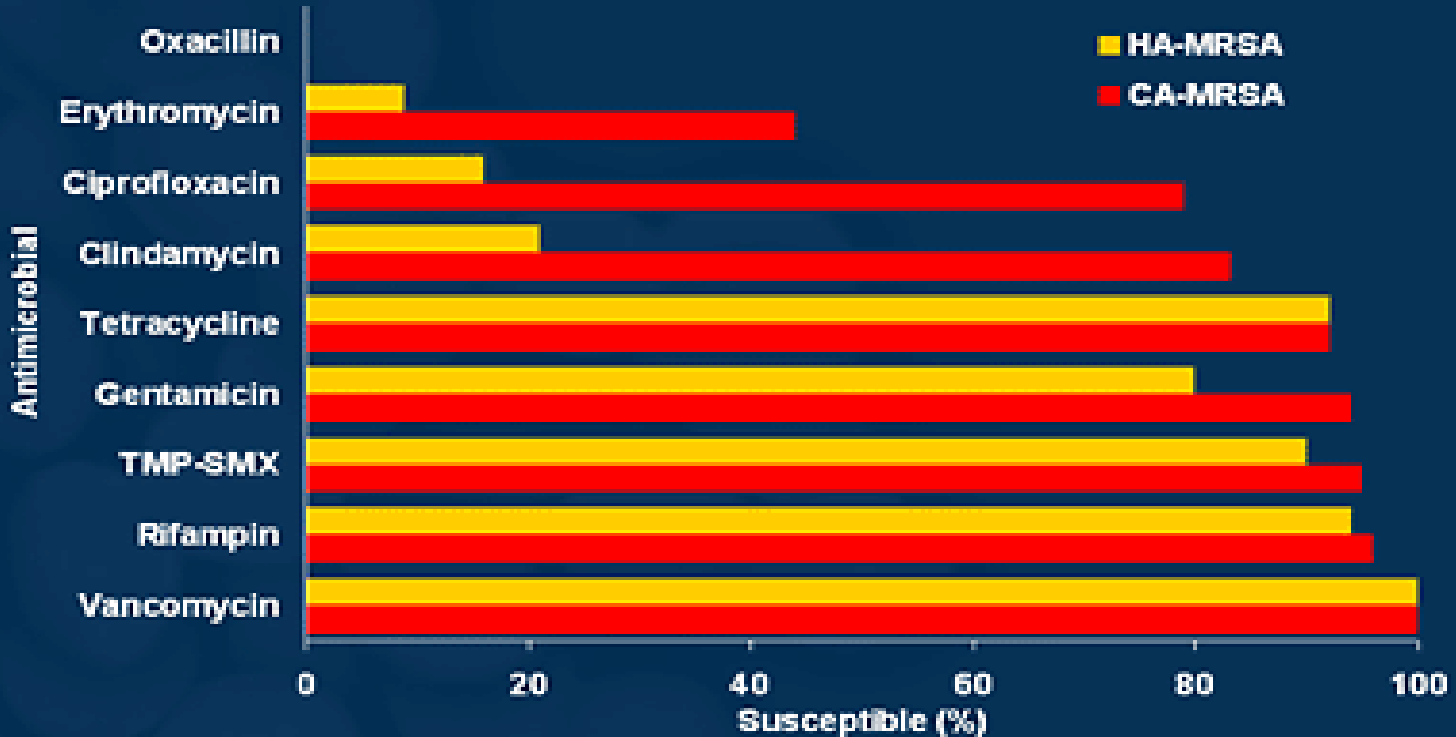


TIPOS DE ESTAFILOCOCOS AUREUS

E.AUREUS	MSSA	
	MRSA	HA-MRSA SSC mec Tipo IV I: Neumonía, Inf. Urinaria, Inf cateter, Bacteriemia, cutáneas SSC tipo IV, PVL raro Sensible a cotrimoxazol MDR
		CA-MRSA SSC mec tipo: I, II, III Inf cutaneas Neumonía PVL (> 80%) Clindamicina, cotrimoxazol
	VISA (mic 4-8 mg/L)	≥ 4 mg/L → valorar posibilidad de VISA (los métodos automatizados no se aceptan para confirmar VISA) FR: Infecciones recurrentes por MRSA tratadas con Vancomicina y aquellos con INRC.
	VRSA (mic ≥ 32 mg/dl)	Se recomienda no utilizar tests automatizados de estudio de sensibilidad

CA-MRSA vs HA MRSA: Patrones de susceptibilidad

Representative Antimicrobial Susceptibilities: CA- and HA-MRSA



Tratamiento MRSA

- Vancomicina
- Teicoplanina

- TMP-SMZ
- Doxicilina
- Fluorquinolonas
- Ácido Fusídico

- Linezolid
- Tigeciclina
- Daptomicina
- Quinupristina- Dalfopristina

Glicopeptidos

- Dalvabancin
- Telavancin
- Oritavancin

Beta-lactámicos

- Cetobiprole
- Ceftarolina

Iclaprim

VANCOMICINA

- **Experiencia clínica >50 años** (mantiene utilidad clínica).
- **Limitaciones:**
 - actividad bactericida relativamente lenta.
 - Pobre penetración en determinadas localizaciones.
 - MIC fluctuante.
 - Algunas cepas que no responden a Vanco a pesar de no ser VRSA (heteroresistentes)
 - **Nefrotoxicidad:**
 - Concentraciones valle altas.
 - Uso concomitante de otros agentes nefrotóxicos.
 - Duración del tratamiento
 - Monitorizar niveles.
- **Vancomicina continua siendo el fármaco de elección frente a HA-MRSA.** (*Guidelines Medical Letter 2007*).

Linezolid (1)

- Oxazolidinona, inhibe la síntesis proteica a nivel ribosómico (bacteriostático). Muy buena distribución tisular. Oral o parenteral.
- Activo frente a:
 - MSSA
 - MRSA
 - VISA
- Algunos estudios comparando Linezolid vs Vancomicina en infecciones de piel y tejidos blandos y en neumonía nosocomial no han demostrado datos concluyentes sobre la superioridad de uno u otro (*actualmente estudios prospectivos en curso en neumonía con sospecha o confirmación de MRSA y en infecciones de piel y tejidos blandos deberán aportar mayor información*).
- Administración oral similar a la IV (biodisponibilidad el 100%)
 - Dosis: 600 mg/ 12 horas.
 - Metabolismo hepático
 - No precisa ajuste de dosis en caso de ins renal.
- Buena penetración a nivel osteoarticular.

Linezolid(2):

- **Primera elección en:** **VISA, VRSA**
- **Segunda elección:** **MRSA** (primera en determinadas situaciones)
- **Efectos adversos:**
 - Sme serotoninergico.
 - Depresión medular, anemia, plaquetopenia (2º semana).
 - Síndrome carcinoide, neuropatía periférica, neuropatía óptica.
 - Leve inhibición de la MAO no se aconseja con alimentos que contengan tiramina.
- **Duración tratamiento:** 10-14 días, max 28 días.
- **Warning 2007:** bacteriemias relacionadas con catéter → mayor mortalidad en el grupo de Linezolid en pacientes con bacteriemia por gramnegativos y en aquellos que tenían garmnegativos + grampositivos.

METANALISIS: Linezolid vs glucopeptidos o beta-lactamicos

Lancet infect Dis 2008;8:53-66

12 estudios controlados, randomizados (6093 pacientes).

Globalmente: linezolid fue más efectivo : OR:1,41 [1.11-1.81]

Estudios ciegos: no diferencias

Infecciones de piel y tejidos blandos: > Linezolid OR 1.67 [1.31-2.12]

No diferencias en el tratamiento de la neumonia: OR: 1.03 [0.75-1.42]

Bacteriemia > linezolid: OR: 2.07: [1.13-3.78)]

Erradicación E. aureus > Linezolid: 1.81 [1.40-2.34]

No diferencias en la erradicación del MRSA 1.69 [0.84-3.41]

No diferencias en mortalidad: OR 0.97 [0.79-1.19]

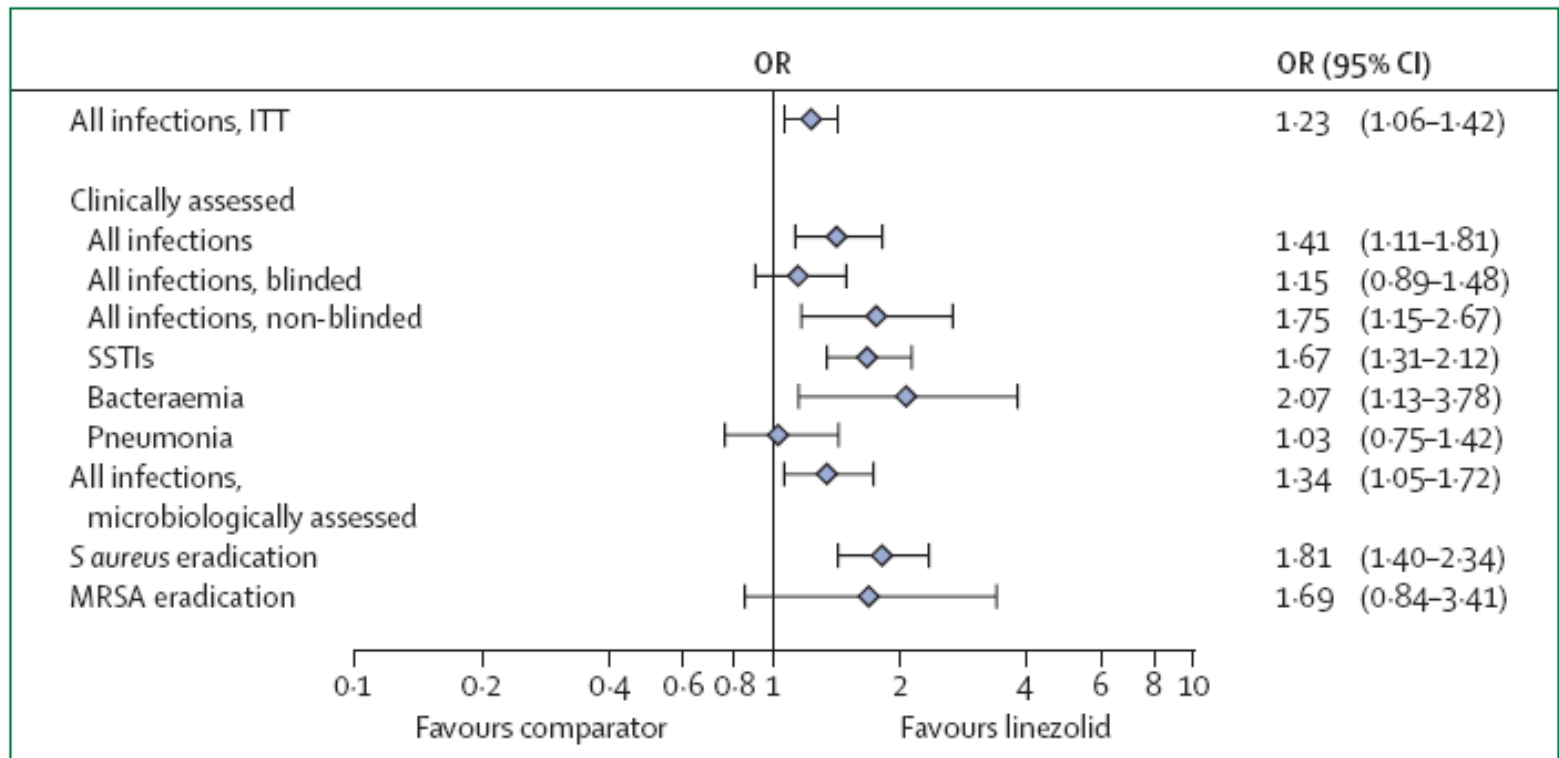


Figure 5: Comparative effectiveness of linezolid versus comparator antibiotics for the studied outcomes and populations

En conclusión

- Linezolid parece ser más efectivo en infecciones de piel y tejidos blandos
- Los datos son limitados en pacientes con bacteriemia y no pueden sacarse conclusiones
- No hay diferencias en el tratamiento de la neumonía nosocomial

La posibilidad de trombocitopenia.

El desarrollo de resistencias en la era de un incremento en la incidencia de grampositivos multirresistentes y la necesidad de preservar nuevos antibióticos, son importantes factores que por los que probablemente se debería limitar el uso de Linezolid a poblaciones de pacientes específicas y que son difíciles de tratar con otros antibióticos.

Tigeciclina

- Glicilciclina (derivado de la minociclina).
- Activa frente a gram + (*E. Aureus* MSSA, MRSA, CISA, VRSA) y gram - (actividad limitada frente a *P. aeruginosa*, *Proteus* y *Providencia*). Sólo vía endovenosa.
- Aprobada (FDA 2005, EMEA 2006) para infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales.
- Actúa a nivel ribosómico. Actividad bacteriostática tiempo-dependiente y con efecto postantibiótico (3-4 h para *E. aureus*). Metabolismo hepático, eliminación biliar del 60%.
- Baja biodisponibilidad vía oral → IV
- Dosis inicial 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 h
- Interacciones: anticoagulantes.
- No interfiere P-450
- Buena tolerancia.

Efectos adversos

Tabla 3. Reacciones adversas de la tigeciclina (10).

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)
Náuseas	Abscesos, infecciones	Sepsis/"shock" séptico
Diarrea	Flebitis	Aumento del INR
Vómitos	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, prolongación del tiempo de protrombina	Hipoproteinemia
	Mareo	Tromboflebitis
	Dolor abdominal, dispepsia, anorexia	Pancreatitis aguda
	Aumento en plasma de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa, bilirrubinemia	Reacción, inflamación, dolor, edema y flebitis en el lugar de administración
	Prurito, eritema	
	Cefalea	
	Aumento de amilasa en plasma, aumento de nitrógeno ureico en sangre	

➤ **MRSA y VISA: CMI 90 entre 0.12-0.50 mg/L.**

➤ Dosis inicial 100 mg, seguida de 50 mg/12horas.

➤ No precisa ajuste de dosis en Ins renal ni en ins hepática (Child Pugh A y B)

➤ Embarazo y lactancia: categoría D de la FDA.

- Estudio randomizado doble ciego 833 pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos comparando **tigeciclina vs vancomicina + aztreonam** la tasa de curación fue de 86.5% vs 88.6%.

Uso de la tigeciclina

- Tigeciclina puede ser utilizada en el tratamiento de la infección por MRSA, pero *debido a su amplio espectro de actividad es mejor reservarla para aquellos paciente que no tengan otras opciones y para los paciente con infecciones polimicrobianas.*
- Tigeciclina es útil en el tratamiento de infecciones por gérmenes multi-resistentes cuando la primera línea de tratamiento ha fallado.
- Es una nueva opción de tratamiento en pacientes alérgicos a la penicilina.

Daptomicina (1)

- ➔ Lipopéptido cíclico. Activo únicamente frente a grampositivos.
- ➔ En presencia de iones calcio se une a la membrana citoplasmática de los gram+, la despolariza y ejerce una acción bactericida rápida y un efecto postantibiótico prolongado.
- ➔ Activa MSSA y MRSA (MIC 90 \leq 1 mg/L), también activa frente a E. coagulasa (-) multirresistentes.
 - *En un estudio de 1100 pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos comparando Vancomicina Vs Daptomicina. En el subgrupo e 64 pacientes con infección por MRSA no hubo diferencias en cuanto a la tasa de curación (75 vs 69%).*
 - *Estudio 246 p con bacteriemia por E. aureus (99 MRSA) con o sin endocarditis, Daptomicina no fue inferior a la pauta de Vancomicina + gentamicina.*
- Aprobado (FDA 2003, EMEA 2006) para infecciones de piel y tejidos blandos y bacteriemia por E aureus con o sin endocarditis.
- ➔ Dosis:
 - 4 mg/Kg/día en infecciones de piel y tejidos blandos (7-14 días).
 - 6mg/Kg/día bacteriemia por E aureus . Si endocarditis D (4-6 sem)

Daptomicina (2)

- ➔ Ajustar dosis si AC <30 mL/min
- ➔ Monitorizar CPK y clínica de mialgias o debilidad muscular
- ➔ No interacciona a nivel de CY3A4.
- **No esta indicada en el tratamiento de neumonía dado que la daptomicina es inhibida por el surfactante pulmonar**

Qinupristina-dalfopristina (Synercid®)

- ➔ Dos drogas (estreptograminas) se unen en una proporción 30:70.
- ➔ Dalfopristina inhibe la fase precoz de la síntesis de proteínas a nivel ribosómico y la quinupristina inhibe la fase tardía
- ➔ Activa frente a microorganismos grampositivos: MSSA , MRSA, VISA y VRSA.
- ➔ $T_{\frac{1}{2}}$: 1-3 horas.
- ➔ Dosis 7.5 mg/Kg/ 8 horas (en perfusión de 60 min, para evitar toxicidad local, mejor utilizar vía central).
- ➔ Acción bacteriostática tiempo-dependiente y EPA prolongado.
- ➔ Eliminación biliar (80%), no precisa ajuste de dosis en IR.
- ➔ Inhibe el CYP3A4 y puede aumentar la concentración sérica de diversos fármacos.
- ➔ Efectos secundarios: artralgias, mialgias, náuseas, hiperbilirrubinemia, rash, cefalea, prurito

Glicopéptidos

DALBAVANCIN

Lipoglicopéptido

Derivado de la teicoplanina

Inh síntesis de la pared celular

Activo frente a MRSA

T $\frac{1}{2}$ -- 6-10 días. 1d/s → dosis semanal

1000 mg día 0 y 500 mg/día 8

In vitro inhibe > 98% de bac gram+ (> 6000)

Nauseas, diarrea, esterñimiento

TELAVANCIN

Lipoglicopéptido

Derivado de la Vancomicina

Mec dual (inhibe la síntesis de la pared + despolariza la membrana)

Act bactericida rápida

Activo frente a MRSA

T $\frac{1}{2}$ --7-9 h

7.5-10 mg7Kg/día

Nauseas, alt gusto, trastorno del sueño

ORITAVANCIN

Glicopéptido semisintético

Espectro similar a Vanco

Activo MRSA y VRSA

T $\frac{1}{2}$ 100h

1 dosis cada 24-48 horas

Alteración del potencial transmembrana

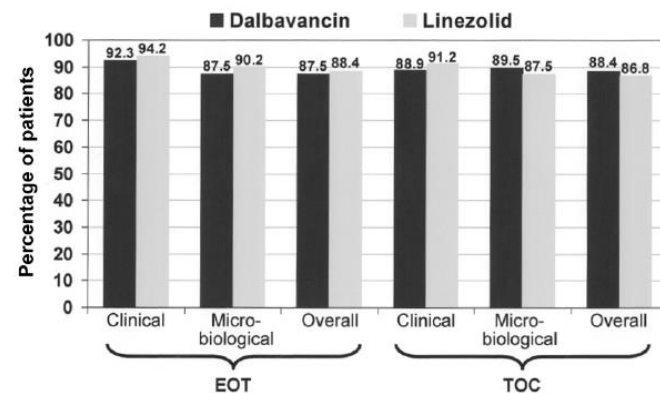
Fasse III: no dif Vanco vs oritavancin

Dalbavancin

- Lipoglicopéptido semisintético derivado de la teicoplanina (glicopeptido de segunda generación)
- Inhibe la síntesis de la pared celular
- Excelente actividad frente a bacterias grampositivas. In vitro inhibe > 98% de 6000 gram+
- Activo frente a MRSA (MIC_{50}): 0.06 mcg/ml.
- Mantiene una buena CMI frente a a VISA y a E. aureus resistentes a Linezolid.
- In vitro parece ser más activo que vancomicina, teicoplanina, quinupristina/dalfoprstina contra todos los estafilococos spp.
- T $\frac{1}{2}$ largo: 6-10 días. 1d/s → dosis semanal
- Dosis: 1000 mg día 0 y 500 mg/día 8
- Reacciones adversas más frecuentes: candidiasis oral, diarrea, estreñimiento y reacción febril

Dalbavancin vs Linezolid (fase III, no inferioridad, doble ciego, randomizado)

- Dalbavancin 1 dosis semanal (1000 mg-500 mg) vs Linezolid 2 dosis/día 14 días infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
- 550 pacientes presentaban infección por gram +, E. aureus en el 89%
278 (585) eran MRSA
- Éxito clínico > 90% en ambos grupos y la tasa de erradicación de MRSA fueron similares 91 vs 89%.



- Éxito microbiológico: Dalbavancin (89.5%) vs Linezolid (87.5%)

Telavancin

- Lipoglicopéptido, derivado de la vancomicina
- Mec dual (inhibe la síntesis de la pared + despolariza la membrana)
- Act bactericida rápida
- Activo frente a bacterias grampositivas aerobias o anaerobias .Incluyendo MRSA, VISA, VRSA.
- T $\frac{1}{2}$ --7-9 h
- 7.5-10 mg7Kg/día
- Efectos adversos: Nauseas, alt gusto, trastorno del sueño

	MIC ₉₀ (mg/L)
MSSA	0.5-1
MRSA	0.5-2
VISA	4

- Alta unión a proteínas, vida media larga que permite una dosis/día
- Efecto post-antibiotico 4-6 horas para grampositivos
- Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal AC < 50 ml/min
- Estudio Fase II infecciones piel y tejidos blandos: tan efectiva como la vancomicina
- Estudio ATLAS (fase III): Telavancina (10 mg/kg/ día) vs Vancomicina 1 gramo/12 h (no diferencias significativas).
- Se están reclutando pacientes para un estudio en fase III en neumonía nosocomial.

Oritavancin

- Glicopeptido semisintético
- Mecanismo de acción similar a la vancomicina
- Actividad bactericida concentración dependiente frente a MSSA, MRSA, GISA, S. epidemidis.
- $T_{\frac{1}{2}}$ 100h
- 1 dosis cada 24-48 horas
- Fase III (SSTIs): no diferencias entre oritavancinay vancomicina

cefalosporinas

- Ceftobiprole:

- Es el primer betalactámico con actividad frente al MRSA.
- Cefalosporina de amplio espectro con actividad frente a MRSA, VISA, VRSA.
- Actividad bactericida frente a MRA por su afinidad por la PBP2a
- Estudio en fase III que ha comparado Vancomicina vs ceftobiprole en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos no existe diferencias en las tasas de curación 93.3 vs 95.5%
- Ceftobiprole puede jugar un papel en el tratamiento de las infecciones graves por e. aureus.

- Ceftaroline

- Cefalosporina de amplio espectro con actividad frente a MRSA y VRSA

Estudio randomizado, doble ciego comprando ceftobiprole vs vancomicina + cetazidima en el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas e piel y tejidos blandos

Table 7. Proportion of patients who experienced clinical cure or microbiological eradication at the test-of-cure visit, by Gram stain characteristics of baseline isolates.

Characteristic	Proportion (%) of patients who experienced clinical cure or microbiological eradication		
	Ceftobiprole arm	Vancomycin plus ceftazidime arm	95% CI
Clinical cure			
Gram-positive bacteria present	292/318 (91.8)	149/165 (90.3)	-3.6 to 7.6
Gram-negative bacteria present	109/124 (87.9)	61/68 (89.7)	-11.0 to 9.1
Microbiological eradication			
Gram-positive bacteria present	283/318 (89.0)	147/165 (89.1)	-5.8 to 6.5
Gram-negative bacteria present	105/124 (84.7)	57/68 (83.8)	-9.5 to 12.8

Estudio randomizado, doble ciego comprando ceftobiprole vs vancomicina + cetazidima en el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas e piel y tejidos blandos

Table 8. Clinical cure rates at the test-of-cure visit in clinically evaluable patients for the 4 leading infecting organisms.

Organism	Clinical cure rate, proportion (%) of cured patients		
	Ceftobiprole arm	Vancomycin plus ceftazidime arm	95% CI
<i>Staphylococcus aureus</i>			
All	228/247 (92.3)	117/128 (91.4)	-5.0 to 7.7
Methicillin resistant	78/87 (89.7)	31/36 (86.1)	-8.0 to 19.7
Methicillin susceptible	150/160 (93.8)	84/90 (93.3)	-5.8 to 8.2
<i>Escherichia coli</i>	33/37 (89.2)	24/26 (92.3)	-19.0 to 15.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26/30 (86.7)	9/9 (100)	-30.2 to 18.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	18/20 (90.0)	11/12 (91.7)	-25.0 to 30.0

TMP-SMX

- Frecuentemente bactericida frente a *E. aureus*.
- Oral y parenteral.
- Barato
- Casi 50 años de experiencia
- Activo contra CA-MRSA
- Con algunas excepciones permanece activo contra cepas con susceptibilidad disminuida a la vancomicina

- Estudio randomizado doble ciego TMP-SMX vs Vancomicina en infecciones por *E. aureus* (incluyendo MRSA). Curación de 37/43 con TMP-SMX vs 57/58 vancomicina. → Vanco sería superior pero TMP-SMX debe ser considerada una opción en pacientes seleccionados.

- En los paciente con cepas con sensibilidad disminuida a la vanco debería estudiarse la sensibilidad de TMP-SMX y ser considerado como parte del regimen terapéutico.

Iclaprim (2)

- Diaminopirimidina que inhibe selectivamente la dihidrofolato reductasa (= trimetroprim)
- Muestra una potente actividad frente a grampositivos incluyendo MRSA, VISA y VRSA
- Estudio en Fase III (Assist-2): Iclaprim vs Linezolid en infecciones de piel y tejidos blandos incluyendo 494 pacientes:

El 60% de los aislados eran E. aureus (50% MRSA)

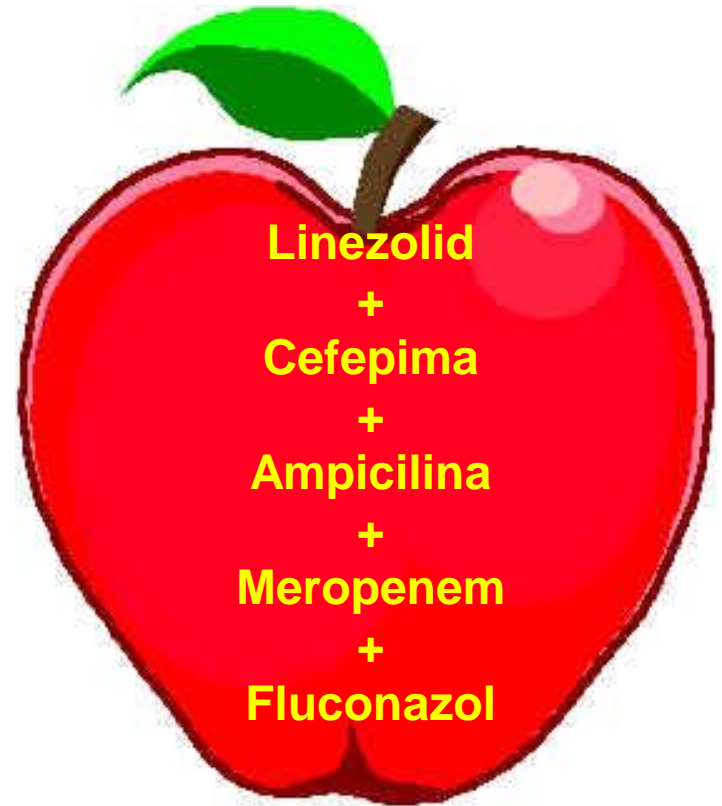
	curación clínica	curación microbiológica	MRSA
Iclaprim 251	84.9%	83.5%	77%
Linezolid 243	87.2%	84.7%	80%

Iclaprim (1)

- Efectos adversos

	Iclaprim (%)	Linezolid (%)
Diarrea	4.4	6
Nauseas	2.4	6.6
Cefalea	3.6	4.5
Prurito	2.8	2.9

Alargamiento de QT con Iclaprim



Localización infección	1ª elección	Fallo 1ª elección (72 h), intolerancia	Medical letter
Piel y tejidos blandos	Tetraciclinas* Rifampicina *+ acido fusídico* Si alto riesgo de bacteriemia: Vancomicina, Linezolid	Linezolid Glicopeptidos + fusídico* Glicopeptidos + Rifampicina*	1ª Vancomicina 2ª Linezolid
Infección urinaria	Tetraciclinas	TMP-SMX Nitrofurantoina	
Neumonía	Vancomicina o Linezolid (imp. Distinguir colonización vs infección)	Linezolid	1ª Vancomicina 2ª Linezolid
Bacteriemia	Vancomicina (14 días) Si endocarditis prolongar tratamiento.	Daptomicina Linezolid	
Infección osteoarticular	Vancomicina ±Rifampicina o fusídico	Fluorquinolonas* + Rifampicina* SMZ* + rifampicina* Fusídico*+ Rifampicina* Linezolid no se aconseja > 28 días.	1ª Vancomicina 2ª Linezolid
Inf SNC	Vancomicina Cloramfenicol*	Combinar: clinda, fusidico, rifampicina	