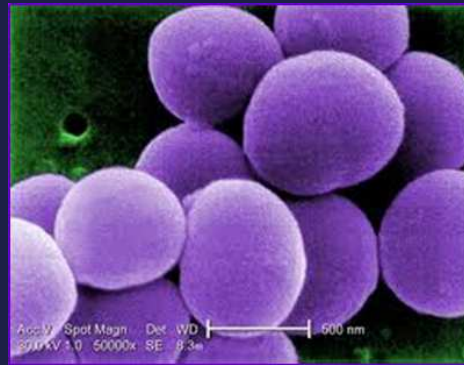


**8° CONGRESO ARGENTINO
INFECTOLOGÍA PEDIATRICA
SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
2017**

Dra Gabriela Ensinck
Hospital de Niños Víctor J.Vilela Rosario
Comité Nacional Infectología SAP

SAMR-ac



Modalidades Terapéuticas



EVR

Epidemiología de las infecciones por *S. aureus*

- 1941 todos los *S.aureus* eran sensibles a penicilina.
- 1960 la mayoría *S.aureus* son resistentes a penicilina.
- 1970 SAMR intrahospitalarios: Los SAMR intrahospitalarios ® a múltiples ATB: oxacilina, aminoglucósidos, macrólidos, TMP-SMZ
MULTIRRESISTENTES.
- Al inicio de los 90 aparecen **SAMR-ac**
 - Producen cerca de 200 casos anuales (*Hosp. Gutierrez, Hosp Vilela*).
 - Son causantes de aproximadamente 50% bacteriemias.

Emerg Infect Dis 2001; 7:178–82.
Lancet 2006; 368:874–85.
Clin Infect Dis 2005; 40:562–73.

SAMR



SAMR-ac

- Resistentes a 1 o 2 grupos de ATB.
- Pacientes sin factores de riesgo.
- Genotipo SCC IV, V.
- PVL* frecuente
- IPPB y 10 a 20 % infecciones invasivas



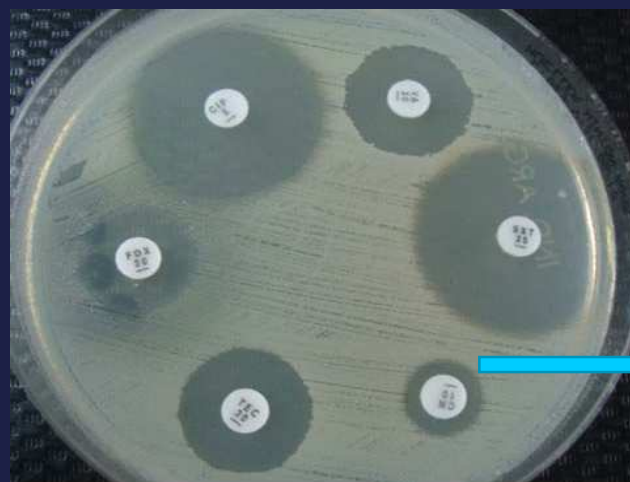
SAMR-IH

- Resistentes a ≥ 3 grupos de ATB.
- Pacientes internados, cirugías previas, ATB.
- SCC I, II, III.
- PVL raramente.
- Infecciones asociadas a catéter, sonda urinaria, ARM.

Estudios realizados en Argentina entre los años 2012-2014 describen los clones circulantes en la población pediátrica, siendo el más importante el ST5-IV-PVL+

Resistencia a B-lactámicos

- ✓ Resistencia a meticilina (oxacilina) cefoxitina (30 ug)
 - ✓ Screening OXA/ Cl Na
 - ✓ Detección del gen **Mec A** → PCR o su producto PBP 2 α
- El gen Mec A codifica una proteína anómala PBP 2 α con baja afinidad por los B-lactámicos

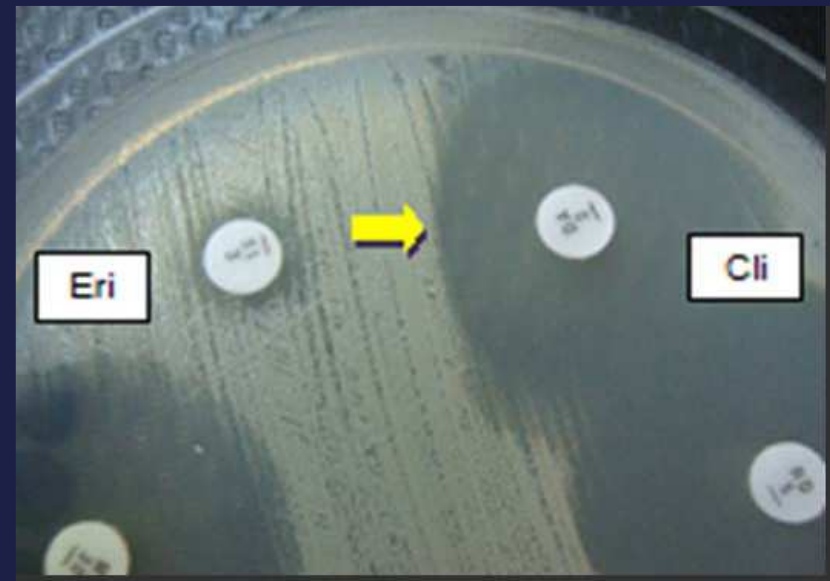


Resistencia a oxacilina
Sin R acompañante

Resistencia a Macrólidos

- ✓ Constitutiva: ® a eritromicina y clindamicina
- ✓ Inducible: ® a eritromicina e inducible a clindamicina
- ✓ Eflujo: ® a eritromicina y (s) clindamicina

D-Test





Métodos para detección de sensibilidad a vancomicina

Desde 2009, el CLSI NO recomienda criterios de interpretación para detección de sensibilidad por el método de difusión en disco, ya que no es adecuado para diferenciar las cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina (CIM 4 – 8 µg/ml) de cepas sensibles (CIM 0.5 – 2 µg/ml).

La sensibilidad a vancomicina se debe realizar la **detección de la CIM**, siendo el método patrón la **MICRODILUCIÓN** en caldo.

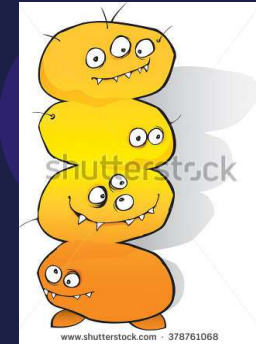
El método de **E-test** es muy bueno, aunque puede producir resultados mayores en una dilución cuando se compara con el método de microdilución.

VANCOMICINA

Glicopeptido

- MECANISMO DE ACCIÓN: bactericida inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular
- Bactericida lenta.
- Su actividad se ve alterada frente a infecciones de alto inóculo.
- Tiene mala penetración en algunos tejidos.
- Su actividad es mala a nivel de biofilm.
- No altera la producción de toxinas.
- Su actividad frente a cepas con CIM elevada es pobre (CIM 2).
- TOXICIDAD:
 - relacionadas a la infusión,
 - renal.

VANCOMICINA (adultos)



PK/PD:

EFICACIA: $ABC/CIM = 400$



Valle 10-20 ug/ml
stady-state y CIM:1ug/ml

$$AUC_{24} = \frac{D}{([\text{CLCr} \times 0.79] + 15.4) \times 0.06}$$

CIM SAMR: caldo microdilución, e-test, métodos automatizados

Punto de corte: S ≤ 2 ug/ml

I 2-8ug/ml VISA y hvisa

R ≥ 16 ug/ml

} a mayor CIM mayor mortalidad

¿Qué pasa con la vancomicina en pediatría? Algunas preguntas...

1) ¿El metabolismo de la droga, es igual al de adultos?.

- ✓ Edad
- ✓ Índice de masa corporal, enfermedad de base.
- ✓ Uso concomitante de otras drogas.

2) ¿Puedo monitorear el tratamiento? ¿Cómo?

4) ¿Es importante lograr concentraciones valle de 15-20?

5) ¿Hay buena correlación entre la concentración valle y el ABC/CIM?

6) Cuáles son los riesgos de aumentar la dosis de Vancomicina?

7) ¿Cambiar el modo de infusión de la droga, sirve para algo?

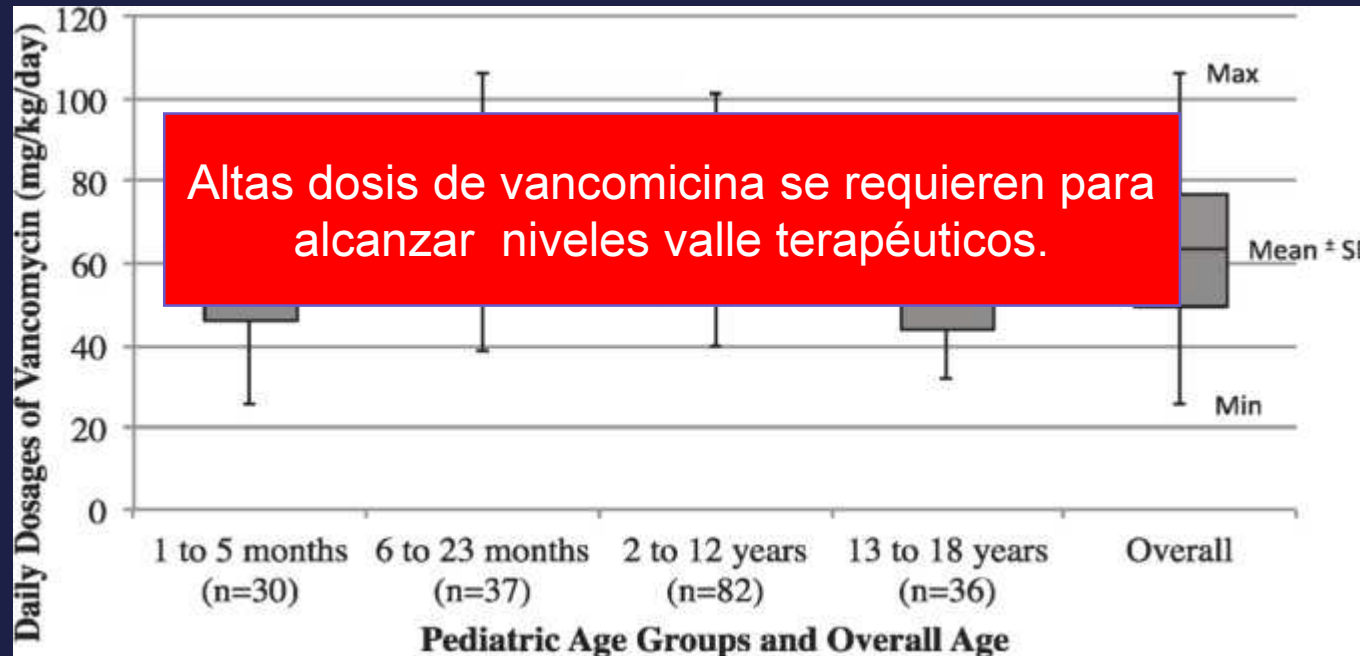
Studies Reporting Dosing of Vancomycin in Pediatric Patients

Dosis de 40-60 mg/kg/día

Study	No. and Age of Patients	Efficacy Parameter	Dosing Recommendations
McCabe et al. (2009) ⁸	<i>n</i> = 63 (aged 1 mo to 18 yr)	Trough > 10 mg/L	Age 1 mo to 2 yr: 95 mg/kg daily
			Age 2–12 yr: 88 mg/kg daily
			Age 12–18 yr: 75 mg/kg daily
Thymoyer et al. (2009) ⁷	Hypothetical children (aged 2 to 12 yr)	AUC ₂₄ /MIC > 400	Age 2–12 yr: 60 mg/kg daily
Eiland et al. (2011) ⁴	<i>n</i> = 295 (aged 1 mo to 18 yr)	Trough 10–20 mg/L	Target trough 10 mg/L: 70 mg/kg daily
			Target trough 15 mg/L: 85 mg/kg daily
Le et al. (2013) ¹⁴	<i>n</i> = 702 (aged 3 mo to 21 yr)	AUC ₂₄ /MIC ≥ 400	Age 3 mo up to 2 yr: 70 mg/kg daily
			Age > 2 yr: 60 mg/kg daily

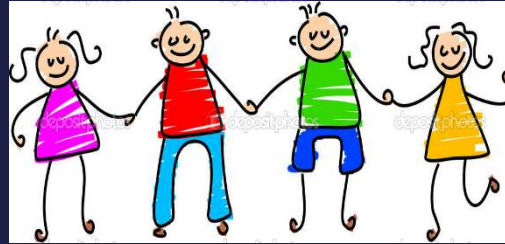
Solo el 39% de los Pacientes alcanzaban el valle de 10-20 ug/ml con dosis de 40 a 60 mg/kg/día

EDAD: Dosis Diaria de Vancomicina y niveles Valle terapéuticos



Los datos son presentados como mediana \pm desvíos standard (boxes), con mínimos y máximos (barras verticales). Datos representados de 185 pacientes quienes alcanzaron el nivel valle de 10-20 ug/ml durante el tratamiento

Vancomicina



- La mayor eliminación de la vancomicina es renal y el paciente pediátrico tiene grandes cambios de la función renal durante su crecimiento.

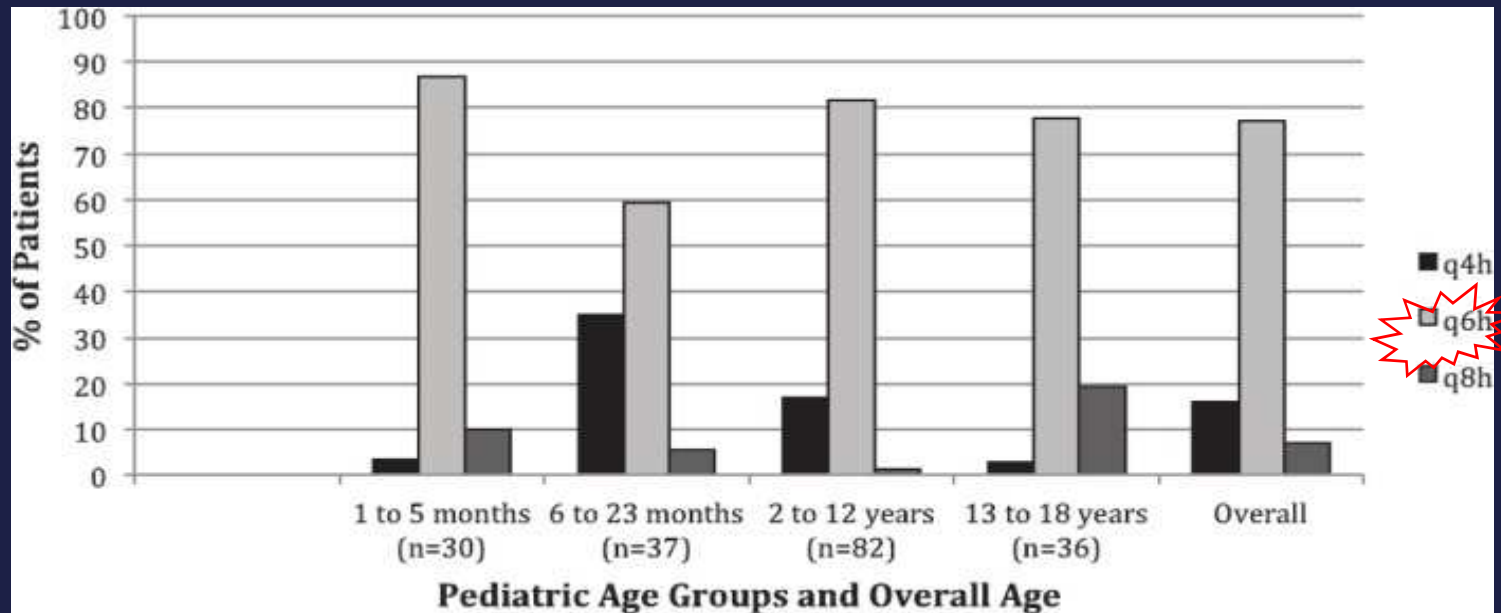
Solo 39% de los pacientes alcanzaron los niveles de valle terapéuticos con la dosis standard.

La media dosis diaria requerida fue:

- 57.8 ± 11.5 mg/kg pacientes 1 a 5 meses de edad,
- 68.9 ± 15.4 mg/kg pacientes 6 a 23 meses de edad,
- 65.8 ± 13.0 mg/kg pacientes 2 a 12 años de edad, y
- 55.7 ± 11.8 mg/kg pacientes 13 a 18 años de edad.

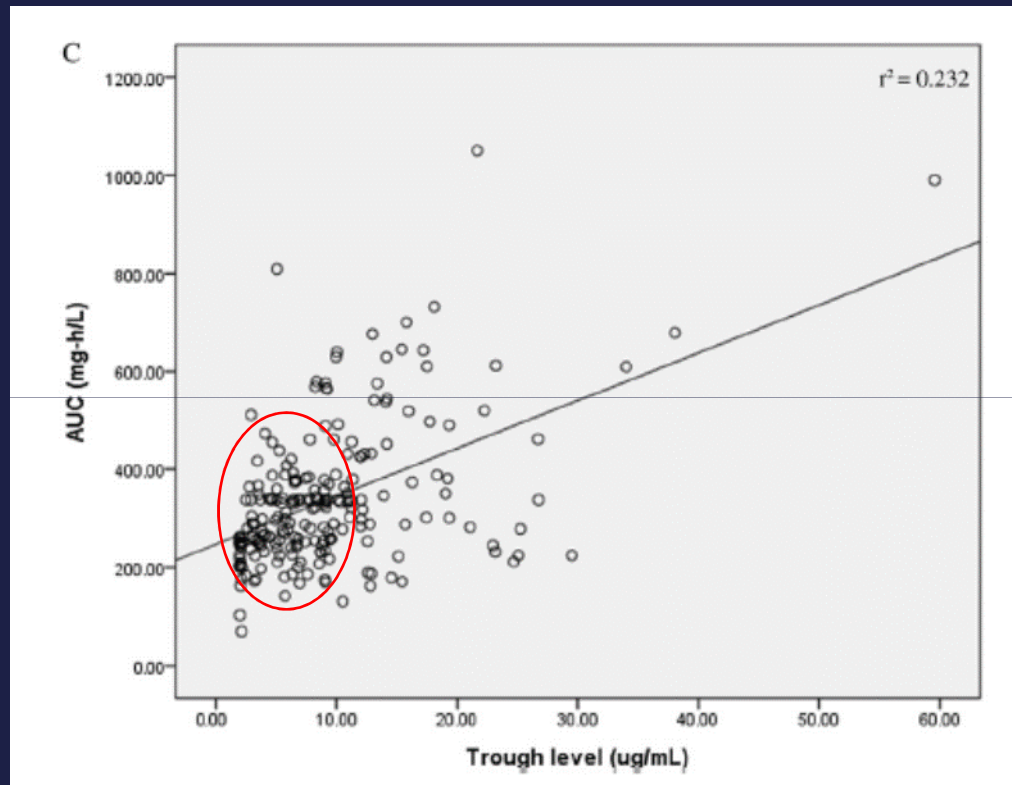
- Tamaño y volumen de distribución (UCIP).

VANCOMICINA: INTERVALO DE DOSIS



Intervalos de dosis de vancomicina que resultaron en alcanzar los niveles valles terapéuticos. Datos de 185 pacientes quienes alcanzaron el nivel valle de vancomicina 10–20 ug/ml durante el tratamiento.

Correlacion Nivel Valle/ABC/CIM



Correlación valle- ABC: $r^2 = 0,23$

218 niños
Media edad 6 años \pm 5

Plantea la necesidad de mejorar los métodos de monitoreo terapéutico de la droga.

Indice de Masa Corporal

El metabolismo de Vancomicina y las concentraciones séricas logradas, serían similares para pacientes con peso normal vs sobrepeso



Vancomycin Dosing in Healthy-Weight, Overweight, and Obese Pediatric Patients

J Pediatr Pharmacol Ther 2014;19(3):182–188

Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients Critical Care (2016) 20:205

Si evoluciona el paciente
clínicamente bien.....

IDSA: recomendaciones 2011

- ✓ Con buena evolución clínica no debe modificarse la conducta de tratamiento.
- ✓ Falla clínica o microbiológica: evaluar tratamiento
- ✓ CIM > 2 utilizar una droga diferente a vancomicina

Sospecha de infección por *S aureus*

Inicia Vancomicina
60 mg/kg/día

¿Asociar beta lactámico?
¿Dar dosis de carga?
¿Optar por infusión continua?

SAMR CIM < 2

SAMR CIM > 2

SAMS

Continuar con
Beta - lactámicos

Valorar

- Respuesta clínica
- Niveles séricos
- Remoción de focos
- Posible Toxicidad

Rotar a otras
drogas

Mejoría clínica:
Continuar tratamiento

Mala evolución y focos
adecuadamente drenados:
Rotar a otras drogas



Dosis: 60mg/kg/día e
Intervalo de dosis: cada 6 horas logran niveles
terapéuticos de 12-20 ug/ml ~ABC/CIM=400 en 90% de
los pacientes



Dosis:

- *dosis carga*(gravemente enfermos) en adultos.
- *infusión continua*: llega rápido a concentraciones target, menos variabilidad en concentraciones suero y ABC y menor toxicidad renal. NO resultado en mayor eficacia clínica

Semin Respir Crit Care Med 2015,36:17-30
Clin Infect Dis 2011;52(3):195-201
Can J Hosp Pharm. 2014 Nov-Dec; 67(6): 416–422.

Dosis de carga

Primer dosis 30mg/kg, seguida de 15mg/kg/dosis cada 6hs

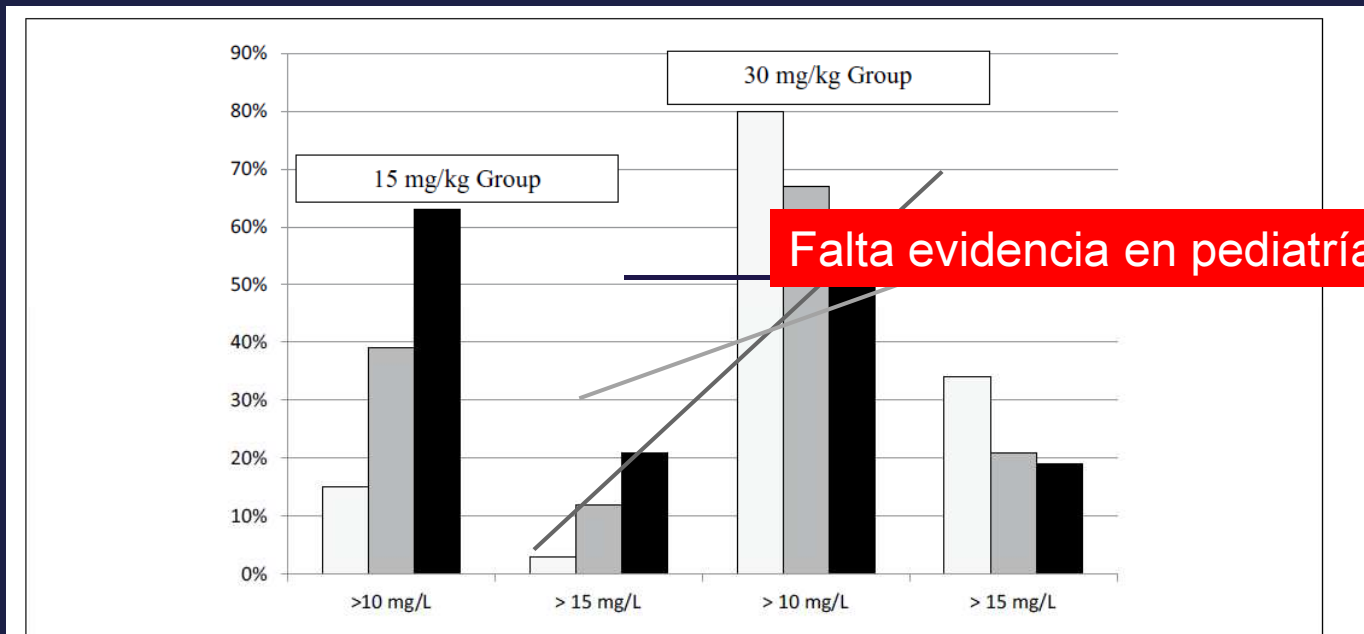
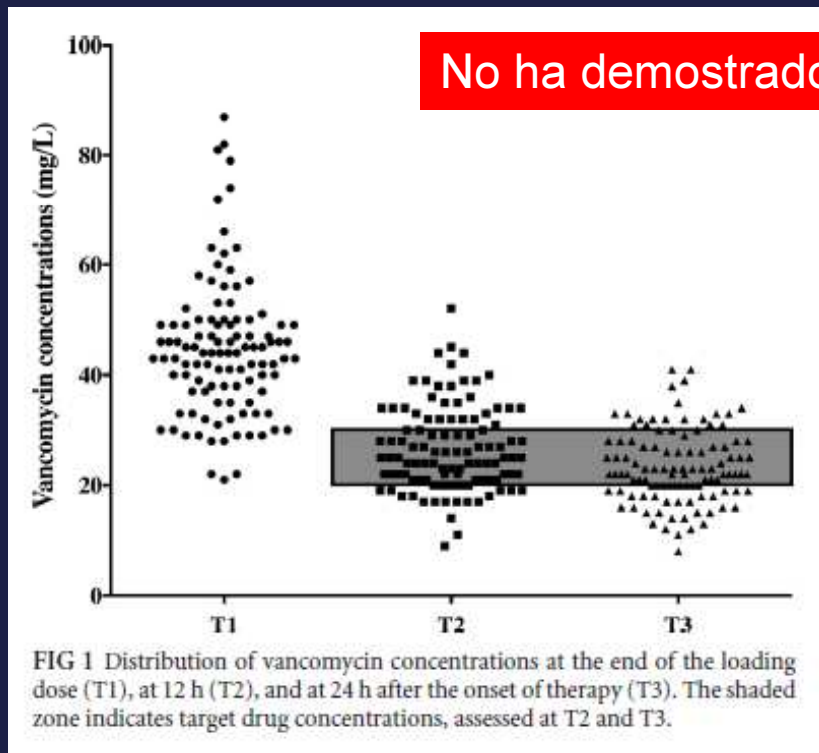


Figure 2. Percentage of troughs >10 mg/L and >15 mg/L at times 12, 24, and 36 hours after initial dose.

A Randomized Trial of Loading Vancomycin in the Emergency Department
Annals of Pharmacotherapy 2015. 49(1)
Optimizing the clinical use of Vancomycin.
Antimicrob Agents Chemother. 2016 Apr 22;60(5):2601-9.

Infusión Continua

- El objetivo es lograr concentraciones estacionarias de 20 -30 ug/ml.
- Se administra 1 dosis de carga, seguida por dosis de mantenimiento



No ha demostrado mayor eficacia.

- Podría asociarse a < nefrotoxicidad.
- Es más fácil monitorizar el tratamiento.
- Podría usarse en shock séptico, drogas nefrotóxicas.
- Hay que tener en cuenta la compatibilidad con otras drogas infundidas por la misma vía.

Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children.

- La nefrotoxicidad en niños es menos frecuente que en adultos
- Los factores de riesgo son múltiples
- Puede condicionar modificar esquema de tratamiento

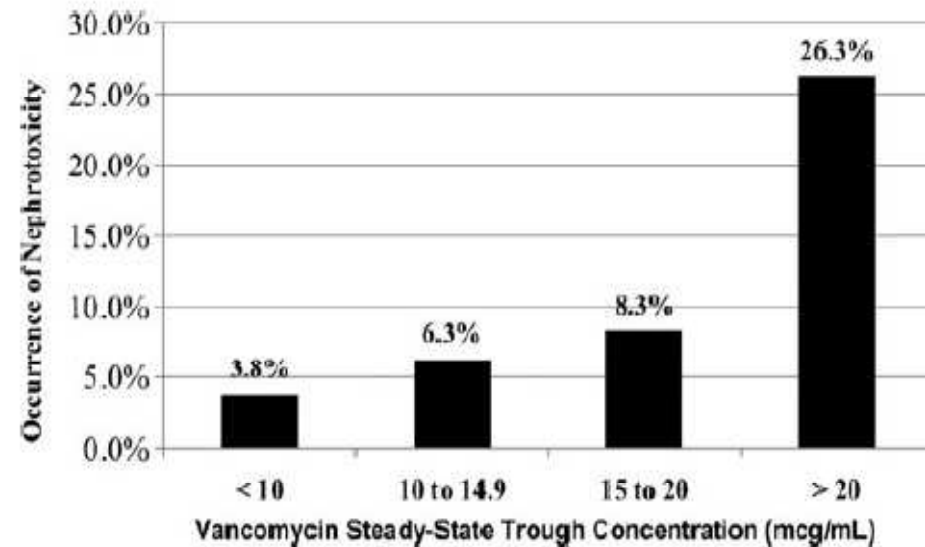


Figure 2. Relationship between steady-state vancomycin trough concentration and the occurrence of nephrotoxicity.

Table 3. Multivariate Logistic Regression Model for the Occurrence of Vancomycin-Associated Nephrotoxicity^{a,b}

Parameter	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value
AUC over 24 h ^c , ≥ 800 mg-h/L	3.7 (1.2–11.0)	.018
Trough concentration, ≥ 15 mcg/mL	2.5 (1.1–5.8)	.028



En resumen.....

- ▶ Los niños tienen un metabolismo diferente al de los adultos.
- ▶ Sus concentraciones séricas se espera que sean inferiores.
- ▶ Es posible que aún así alcancen el objetivo ABC/CIM 400.
- ▶ Monitorear el tratamiento con niveles valle no es el método más fidedigno.
- ▶ No hay estudios de **eficacia** con un nivel sérico deseado y este podría ser inferior al de los adultos.

Tratamiento Combinado

Droga	
Rifampicina	Aumenta la toxicidad hepática Riesgo de aparición de cepas resistentes a Rifampicina No mejora la eficacia
Gentamicina	Aumenta la toxicidad renal No mejora la eficacia
Clindamicina	Tendría el beneficio de inhibir toxinas Se ha reportado antagonismo con disminución de la eficacia de Vancomicina
Trimetoprima Sulfametoxazol	Trabajos in vitro muestran que aumentaría la eficacia No hay evidencia clínica
B-lactámicos	Mejora el espectro para SAMS Mejoraría la acción bactericida sobre el SAMR

Randomized Controlled Trial of Cephalexin Versus Clindamycin for Uncomplicated Pediatric Skin Infections

Aaron E. Chen, Karen C. Carroll. Pediatrics, Febrero 2011

OBJECTIVO: comparar cefalexina y clindamicina para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas no complicadas causadas por SAMR-ac.

RESULTS: DE 200 ptes, 69% tenían SAMR-ac cultivado de lesiones. La mayoría era USA300 o subtipos, Pantón-Valentine leukocidin (+), y clindamicina (S).

Espontáneo drenaje o por procedimiento ocurrió en el 97% de los sujetos. A las 48 a 72 hs, 94% de los sujetos en la rama de cefalexina y 97% la rama de clindamicina mejoraron ($P = .50$). A los 7 días, todos los sujetos mejoraron con completa resolución en el 97% en la rama de cefalexina y 94% en la rama de clindamicina ($P = .33$). Fiebre y edad <1 año fue asociado con fracaso de tto independientemente del ATB, no lesión > 5 cm.

CONCLUSION: **No hubo diferencia significativa entre cefalexina y clindamicina para el tratamiento de IPPB no complicadas por SAMR-ac. El drenaje y cuidado de la herida probablemente fue más importante que el tipo de ATB.**

Clindamicina

Ketólidos

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis Pr por U a la sub 50S ribosoma.

Bacteriostático, no recomendable en bacteriemias ni endocarditis.

Excelente penetración en huesos, abscesos.

Dosis: 10–13 mg/kg/dosis PO/IV c/ 6–8 h, no exceder 40 mg/kg/día.

Indicado en IPPB, artritis, osteomielitis, linfadenitis y neumonía.

Realizar siempre D test si existe resistencia a eritromicina.

Efectos adversos: diarrea principalmente 20%, puede producir diarrea asociada a *C.difficile*.

Categoría B en el embarazo

Rifampicina

Rifamicinas

Bactericida.

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis de RNA.

Alcanza altos niveles a nivel intracelular y en el biofilm y actúa en la fase de crecimiento lento.

Dosis: 5mg c/ 8 hs o 10 mg c/12 hs (max 600 mg/dosis).

Indicaciones: osteomielitis, infecciones asociadas a material protésico.

En el resto de las infecciones no hay evidencia científica que lo avale.

- En pacientes con focos bacteriémicos debe agregarse luego del clearance de la bacteriemia
- NO DEBE USARSE COMO MONOTERAPIA RAPIDO AUMENTO DE LA R

Efectos adversos: sme flu like, trombocitopenia, glomerulonefritis, hepatitis.
interacciones con numerosas drogas

Arch Intern Med 2008; 168:805–19.

TMP-SMX

Sulfonamidas y Trimetoprima

Bactericida

Mecanismo de acción: inhiben la síntesis de los folatos.

La mayoría de las cepas de SAMR son S.

Indicado: en IPPB no se constato diferencias con el tratamiento con clindamicina para SAMR-ac.

TMP-SMZ tuvo < eficacia que Vancomicina frente a neumonías abscedadas, endocarditis, bacteriemias.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad.

No recomendada en el embarazo ni en niños < 2 meses

Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 28 (1) January 2009

CID 2011:52 (15 June)

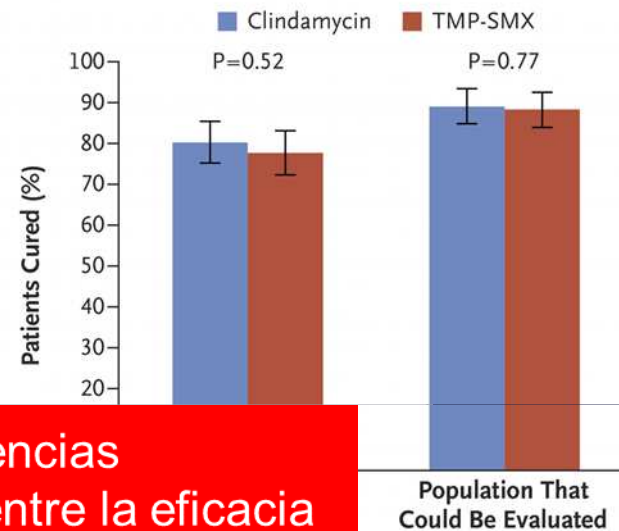
Clinical Infectious Diseases 2008; 46:584–93

Clindamycin versus Trimethoprim–Sulfamethoxazole for Uncomplicated Skin Infections

Estudio multicentrico prospectivo, randomizado, doble ciego

Table 3. Cure Rate at Test-of-Cure Visit in the Overall Population and Relevant Subgroups.*

Group with Clinical Cure	Clindamycin Group		TMP-SMX Group		P Value	95% CI
	no./total no.	% (95% CI)	no./total no.	% (95% CI)		
All patients						
Intention-to-treat population	212/264	80.3 (75.2 to 85.4)	202/260	77.7 (72.6 to 82.8)	0.52	1.0 to -0.32
Population that could be evaluated	212/237	89.5 (85.2 to 93.7)	202/229	88.2 (83.9 to 92.5)	0.77	1.0 to 0.80
Children						
Intention-to-treat population	70/81	86.4 (78.1 to 94.7)	60/74	81.1 (72.8 to 89.4)	0.78	1.0 to 0.78
Population that could be evaluated	70/76	92.1 (85.2 to 99.0)	60/67	89.6 (82.7 to 96.5)	0.89	1.0 to 0.15
Adults						
Intention-to-treat population	142/183	77.6 (71.5 to 83.7)	141/174	81.0 (74.8 to 87.3)	1.0	-8.1 to 10.2
Population that could be evaluated	142/161	88.2 (83.9 to 92.5)	141/159	88.7 (84.4 to 93.0)	1.0	-23.8 to 3.9
Patients with cellulitis without abscess						
Intention-to-treat population	110/136	80.9 (74.8 to 87.0)	109/136	79.4 (73.3 to 85.5)	0.78	1.0 to 0.78
Population that could be evaluated	110/121	90.9 (86.6 to 95.2)	109/119	91.6 (87.3 to 95.9)	0.89	1.0 to 0.15
Patients with abscess						
Intention-to-treat population	63/80	78.8 (72.7 to 84.9)	61/85	71.8 (65.7 to 77.9)	0.78	1.0 to 0.78
Population that could be evaluated	63/73	86.3 (82.0 to 90.6)	61/67	91.0 (86.7 to 95.3)	0.89	1.0 to 0.15
Patients with mixed abscess and cellulitis						
Intention-to-treat population	39/47	83.0 (76.9 to 89.1)	39/43	90.7 (84.6 to 96.8)	0.78	1.0 to 0.78
Population that could be evaluated	39/43	90.7 (84.6 to 96.8)	39/43	90.7 (84.6 to 96.8)	1.0	-23.8 to 3.9
Patients with a single lesion in the intention-to-treat population	136/170	80.0 (73.5 to 86.5)	141/174	81.0 (74.8 to 87.3)	1.0	-8.1 to 10.2
Patients with >1 lesion in the intention-to-treat population	76/93	81.7 (73.1 to 90.3)	61/85	71.8 (61.3 to 82.2)	-10.0	-23.8 to 3.9



No hubo diferencias significativas entre la eficacia de clindamicina y TMS en el tratamiento de las IPPB no complicadas en niños y adultos.

22 Discontinued study early
2 Were lost to follow-up
1 Had adverse event by the study drug
6 Were withdrawn by investigator
6 Declined to participate
2 Had other illness or injury
5 Had other reasons

22 Were lost to follow-up
9 Were lost to follow-up
8 Were lost to follow-up
1 Were lost to follow-up
2 Were lost to follow-up
1 M
1 T

23

8 Were lost to follow-up
4 Were lost to follow-up
2 Had other illness or injury
2 T

230

* The actual confidence level was 95.60% after adjustment for interim analyses. P values for comparisons were determined with the use of Fisher's exact test.
(includes all patients who missed test-of-cure visit but completed the 1-mo follow-up)
(includes all patients who missed test-of-cure visit but completed the 1-mo follow-up)

TEICOPLANINA, Telavancin

LipoGlicopéptido

MECANISMO DE ACCIÓN: bactericida, inhibe la síntesis péptidoglicano de la pared celular.

Activo contra SAMR, VISA, VRSA, EVR van B

90% de unión a Proteínas con escasa vida libre.

Dosis: 6mg/kg/dosis c/12 hs x 48 hs y luego 6mg/kg/día, continuar con la dosis cada 12 hs en infecciones severas bacteriemias, endocarditis

CIM: “CIM creep” peores resultados y mayor mortalidad

No recomendada en infecciones profundas, fracasos en endocarditis en dosis habituales.

A dosis apropiadas es igual de eficaz que vancomicina y menores efectos indeseables.

Efectos adversos: nefrotoxicidad

Categoría C en el embarazo

DAPTOMICINA

Lipopéptido cíclico

Mecanismo de acción: unión dependiente del Ca^+ a la membrana citoplasmática y su despolarización y eflujo de K^+

Inactivada por el surfactante pulmonar y poca penetración en LCR puede mejorar con la inflamación. Unión a Pr >90% y excreción renal.

Dosis recomendada: 8 a 10 mg/Kg/día para bacteriemia complicada

Indicacada en IPPB, Bacteriemias y Endocarditis derecha por SAMR y VISA.

Previa exposición a vancomicina y retención de prótesis se ha asociado con aumento de la R a daptomicina.

Se observa R cruzada entre vancomicina y Daptomicina sin previa exposición a daptomicina.

Efectos adversos: aumento de CPK y menos frecuente neumonitis eosinofílica.

Categoría B en embarazo.

Semin Respir Crit Care Med 2015;36:17-30
Clin Infect Dis 2011;52(3):195-201

Linezolid

Oxazolidona

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis Pr, previene la iniciación de la síntesis de Pr en la subunidad 50S con actividad contra SAMR.

Biodisponibilidad 100% VO.

Altas concentraciones en líquido epitelial pulmonar NAB SAMR.

Resistencia: mutation in the 23S ribosomal RNA (rRNA)

Dosis recomendada: 10 mg/kg/dosis PO/IV c/8 hs, no exceda 600 mg/dosis.

Comparado con Vancomicina mostro mayor índice de cura e igual mortalidad en la NAB SAMR y en la NAV

Efectos adversos: diarrea, náuseas, vómitos, mielosupresión principalmente trombocitopenia, acidosis láctica, neuropatía periférica, inhibición de la MOA asociado a Sme serotonina

Clase C en el embarazo

Semin Respir Crit Care Med 2015;36:17-30

Clin Infect Dis 2011;52(3):195-201

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013

Sep;32(9):1121-8

Quinupristin-Dalfopristin.

Quinupristin-dalfopristin es la combinación de 2 estreptogramíneas.

Mecanismo de acción: inhiben la síntesis proteica.


Aprobada por FDA para IPPB en niños > 16 años.

Se ha utilizado en terapia de salvataje de infecciones invasivas por SAMR con falla de tratamiento con vancomicina.

Efectos adversos: artralgias, mialgias, náuseas y reacciones relacionadas con la infusión.

Quinupristin-dalfopristin es considerada en el embarazo categoría B.

Semin Respir Crit Care Med 2015;36:17-30
Clin Infect Dis 2011;52(3):195-201



Clinical Practice Guidelines by the Infectious
Diseases Society of America for the Treatment of
Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*
Infections in Adults and Children

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{3,5} Sara E. Cosgrove,⁶ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹
Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David
A. Talan,^{4,5} and Henry F. Chambers^{1,2}

Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):18-55

Piel y partes blandas

Absceso, furunculos, carbunco

*

Incisión y drenaje

Simple incisión y drenaje puede ser suficiente. Para aquellas condiciones que requieran ATB TMP-SMZ, clindamicina, doxiciclina

Celulitis no purulenta (definida como celulitis sin drenaje purulento o exudado y no asociada a absceso). Se relaciona con sensibilidad a B-lactamicos y celulitis a SBGA

Cefalexina*

100 mg/kg/día c/6 hs. Si no responde clindamicina

Celulitis purulenta (definida como de un absceso drenable

Clindamicina

300-450 mg VO 3 veces/ día o 10 a 13 mg/kg/dosis c/6-8 hs que no exceda 40 mg/kg/d.

Celulitis asociada con drenaje purulento o exudado en ausencia De un absceso drenable

TMP-SMX

4-6 mg/kg/dosis de TMP VO c/12 hs. No recomendado en <2 meses de edad.

Doxycycline

100 mg VO 2 veces por día, en <45kg: 2 mg/kg/dosis c/ 12 hs. Las tetraciclinas no son recomendadas en < de 8 años

Minocycline

200 mg x 1 luego 100 mg VO 2 vs/ día, o 4mg/kg VO x 1, luego 2 mg/kg/dosis c/12 hs

Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):18-55
CID 2013:56 (15 June)*

Linezolid

600 mg VO 2 v por día o 10 mg/kg/dosis c/8 hs, no exceder 600 mg/dosis

Celulitis complicadas

Vancomicina

15–20 mg/kg/dosis c/ 6-8–12 hs IV

Linezolid

600 mg VO/IV 2 veces por día o 10 mg/kg/dosis VO/IV c/8 hs, no exceder 600 mg/dosis

Daptomicina

niños 5 mg/kg (12–17 años),
7 mg/kg (7–11 años), 9 mg/kg (2–6 años)

Clindamicina

600 mg VO/IV c/8 hs o 10–13 mg/kg/dosis
c/6-8 h, no exceder 40 mg/kg/día

Bacteremia and endocarditis

Bacteriemia

Vancomicina

15–20 mg/kg/dosis IV c/6 hs
El agregado de gentamicina o RFP no es rutinariamente recomendada.

Daptomicina

6 mg/kg/dosis IV 1 vez/día o 6-10

El agregado de clindamicina o Linezolid en pacientes sépticos
Neumonía necrotizante es avalado en algunos escenarios (CIII)

Endocarditis infecciosa

Válvula nativa (igual que bacteriemia) Vancomicina

Endocarditis infecciosa

Válvula protésica

Vancomicina + 15–20 mg/kg/dosis IV c/6 hs

Gentamicina + 1 mg/kg/dosis IV c/ 8 hs

Rifampicina + 300 mg VO/IV c/ 8 hs o 5 mg/kg/dosis
VO/IV c/ 8 hs

Neumonía

Vancomicina 15–20 mg/kg/dosis IV c/6-8–12 h

Linezolid 600 mg PO/IV 2 vs /día o 10 mg/kg/dosis
VO/IV c/ 8 hs, no exceder 600 mg/dosis

Clindamicina 600 mg VO/IV 3 veces/día o 10–13
mg/kg/dosis VO/IV c/6-8 hs
no exceder 40 mg/kg/día

Huesos y articulaciones

Osteomielitis

Vancomicina

15 c/6 hs. Debridamiento quirúrgico y drenaje de abscesos asociados. Algunos expertos recomiendan el agregado de rifampicina 600 mg/día o 300-450 mg 2 v/día o 150 mg VO/IV 2 veces por día o 10 mg/kg/dosis VO/IV c/8 h, no exceder 600 mg/dosis

Si el debridamiento no puede ser suficiente combinar rifampicina con TMP-SMX, doxiciclina-minociclina, clindamicina, or a fluoroquinolona, en base a las susceptibilidades (C-III). Rifampicina debe agregarse cuando el paciente ya no este bacteriémico.

10 mg/kg/dosis IV 1 vez/día.

TMP-SMX + RFP

10 mg/kg/dosis VO/IV c/8 hs o 10-13 mg/kg/dosis VO/IV c/6-8hs, no exceder 40 mg/kg/día
3.5-4.0 mg/kg/dosis VO/IV c/8-12 hs

Artritis Séptica

Vancomicina

15-20 mg/kg/dosis IV c/6-8-12 hs.
Debridamiento Quirúrgico y drenaje de la articulación siempre.

Linezolid

600 mg VO/IV 2 veces por día o 10 mg/kg/dosis VO/IV c/8hs, no exceder 600 mg/

Daptomicina

6-10 mg/kg/dosis IV 1 vez/día.

Clindamycin

600 mg VO/IV c/8 hs o 10-13 mg/kg/dosis VO c/ 6- 8 hs, no exceder 40 mg/kg/día

TMP-SMX

3.5-4.0 mg/kg/dosis VO/IV c/8-12 hs

Meningitis y absceso de cerebro

Meningitis, absceso de cerebro
Empiema subdural, absceso
Espinal, trombosis seno cavernoso

Vancomicina

15–20 mg/kg/dosis IV c/6 hs.
Algunos expertos recomiendan
el agregado de Rifampicina o
Linezolid

Linezolid

600 mg VO/IV 2 veces por día o
10 mg/kg/dosis VO/IV
c/8 hs, no exceder 600

TMP-SMX

5 mg/kg/dosis VO/IV c/8-12 hs

EVR



- Las principales especies son *E.facalis* y *E.faecium*.
- Uno de los principales agentes de infecciones intrahospitalarias.
- EVR produce el 30% de las infecciones enterococcicas y el *E.faecium* ocupa el 90% de las mismas.
- Coloniza tracto GI o urinario. La colonización GI persiste meses o años.
- Factores de riesgo: inmunosupresión, prolongada estadía hospitalaria, procedimientos invasivos, ATB (cefalosporinas, vancomicina), inhibidores de bomba de protones.
- Las manos del personal principal transmisor.
- Mortalidad es 2,5 veces mayor con EVR vs EVS.
- El índice de bacteriemia en pacientes colonizados EVR oscila 0% a 34% y es mayor pacientes con cancer TOS y TCHP

Factores de riesgo para bacteriemia en pacientes colonizados

- Cancer o diabetes: RR, 3.91
- Procedimientos gastrointestinal: RR, 4.56
- Falla renal aguda: RR, 3.1
- Exposición a vancomicina: RR, 1.95
- infección en otro sitio(odds ratio, 3.9),65 and dominance of VRE in the gastrointestinal tract.18

Manifestaciones Clínicas

- Bacteriemia
- Endocarditis
- ITU
- Infecciones intra-abdominales y pélvicas
- Infección neonatal
- Sepsis

Infect Control Hosp Epidemiol. 29:404-409 2008.
Biol Blood Marrow Transplant. 13:615-621 2007

Tratamiento Siempre combinado

- La mayor actividad aminopenicilinas y ureidopenicilinas, seguida por penicilina G e imipenem.
- Alto nivel de Resistencia a aminoglucosidos es definido por el crecimiento a concentraciones 2000 mg/L de estreptomina y 500 mg/L de gentamicina.

ANR a gentamicin es debida enzima, AAC(6')-IE-APH(2'')-Ia

ANR a estreptomina puede ser debida a mutaciones en 30S ribosomal subunidad103



Endocarditis caused by vancomycin-resistant *E. faecalis*

NO high-level resistance to aminoglycosides (gentamicin or streptomycin)

- Ampicillin* **plus** an aminoglycoside (gentamicin or streptomycin) **or plus** ceftriaxone
- If severe penicillin allergy and cannot desensitize, may consider daptomycin[†] **plus** an aminoglycoside (gentamicin or streptomycin)

High-level resistance to aminoglycosides (gentamicin and streptomycin)

- Ampicillin[†] **plus** ceftriaxone (or cefotaxime)
- Other considerations: (based on anecdotal reports)
 - Daptomycin[§] **±** ampicillin
 - Ampicillin **plus** imipenem
 - Ampicillin **plus** fluoroquinolone (if susceptible)
 - Prolonged therapy and valve replacement have been used in isolated cases with apparent success

Preferences for vancomycin-resistant *E. faecium* infections

Nonendocarditis

- Linezolid^a
- Q/D^a
- HD ampicillin^{b,c} ± an aminoglycoside^d
- Daptomycin^e ± an aminoglycoside^d or other active agent^f
- Tigecycline^g
- Nitrofurantoin^h
- Fosfomicin^h

Endocarditis

- HD ampicillin^b + an aminoglycoside^d
- Daptomycin^e **with at least one** of an aminoglycoside^d or another agent^f
- Q/Dⁱ ± HD ampicillin^b **or** doxycycline with rifampin^j
- Linezolid^{i,k} ± another active agent
- HD ampicillin^b **plus** imipenem^l

Uso adecuado de ATB

Lavado de manos

A group of diverse cartoon children holding hands in a circle around a central text box. The children are of various ethnicities and are wearing colorful clothing. The text box is white with a black border and contains the text "MUCHAS GRACIAS" in bold, dark blue capital letters. The background is white with faint, repeating watermarks of the word "GRACIAS" and a circular logo.

**MUCHAS
GRACIAS**

Empiric Antimicrobial Therapy for Pediatric Skin and Soft-Tissue Infections in the Era of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Elliott D, Theoklis, E. Zaoutis, Troxel A, Loh A, Keren R

OBJECTIVE: comparar la efectividad clínica de monoterapia con B-lactámicos, clindamicina y TMP-SMZ en ptes ambulatorios con lesiones de PyPB no drenables ni cultivadas en regiones endémicas con SAMR-ac

RESULTADOS: 2096 niños con infecciones de PyPB, 104 (5.0%) fueron identificadas como con falla del tto y matcheadas con 480 controles. Comparando B-lactámico y clindamicina fue igualmente efectiva mientras TMP-SMZ fue asociada con incremento de falla. Otros factores de falla fueron la consulta a guardia, presencia de fiebre y de induración o abscessos.

CONCLUSIONES: No hubo beneficios entre B-lactámicos y clindamicina, mientras que con TMP-SMZ los resultados fueron inferiores. B-lactámicos pueden aún ser apropiados como ATB de primera línea en infecciones de PyPB no drenables ni cultivadas en áreas donde el SAMR-ac es endémico.

Probabilidad de alcanzar la CIM

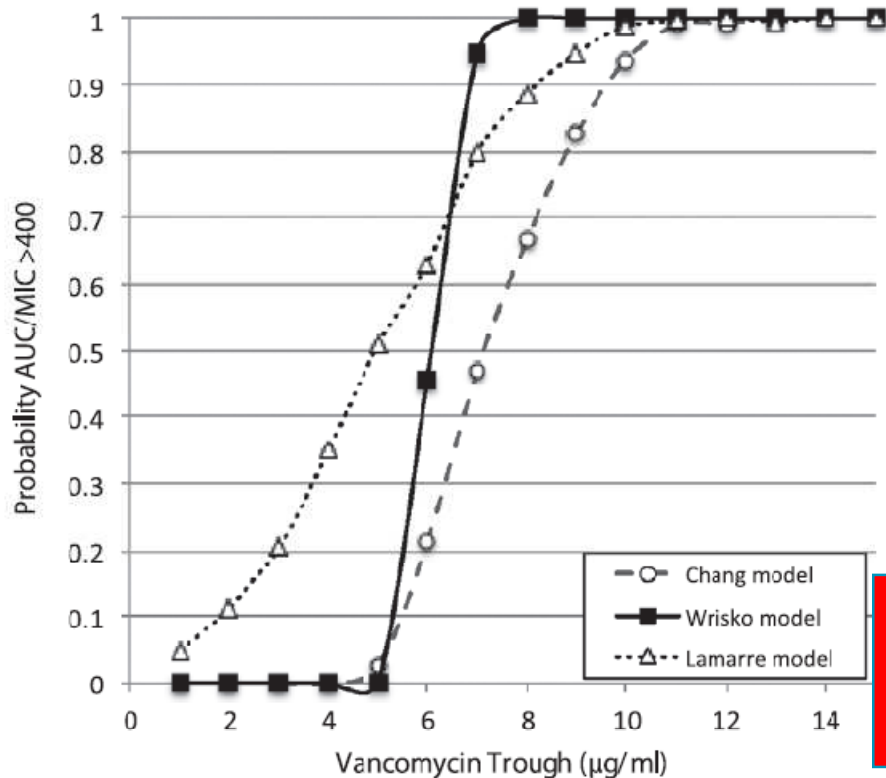



FIGURE 1. Probability of achieving an AUC/MIC >400 in simulated children (n = 5000) for a given vancomycin trough concentration. An MIC 1 µg/mL was assumed as the base MRSA case. Vancomycin dose was 15 mg/kg every 6 hours.


3 modelos matemáticos
dosis: 60mg/kg/día
CIM: 1

90% alcanzaban ABC/ CIM 400 con niveles de Vancomicina en valle de 7-10 mg/L



En niños, vancomicina IV es recomendada (A-II).
Si el paciente es estable sin bacteriemia o infección endovascular, clindamicina 10–13 mg/kg/dosis IV cada 6–8 h (40 mg/kg/day) puede ser usada si el nivel de resistencia a clindamicina es bajo (ej, 10%) y transición a la vía oral si la cepa es susceptible (A-II).
Linezolid 600 mg PO/IV 2 veces al día >12 años y 10 mg/kg/dosis cada 8 hs para niños <12 años de edad es una alternativa (A-II).

Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):18-55



DISEASE	SUGGESTED REGIMEN	DOSAGE AND DURATION (NORMAL RENAL AND LIVER FUNCTIONS)
Bacteremia ^a	Ampicillin ^b <i>or</i>	9-12 g daily IV in divided doses q4-6h for 14 days ^c
	Penicillin G <i>or</i>	18-30 million units IV daily divided q4-6h for 14 days ^c
	Vancomycin	30 mg/kg daily IV in divided doses for 14 days ^c
Meningitis ^d	Ampicillin ^e <i>or</i>	2 g q4h IV for 14 days
	Penicillin G ^e <i>plus</i>	4 million units q4h IV for 14 days
	Gentamicin <i>or</i>	2 mg/kg loading dose, followed by 1.7 mg/kg IV q8h
	Streptomycin	7.5 mg/kg body weight q12h (evaluation of drug levels is strongly recommended) for 14 days
Urinary tract infections	Nitrofurantoin	100 mg PO q6h for 5 days
	Fosfomicin	3 g PO (single dose)
	Amoxicillin ^f	875 mg-1 g PO q12h for 5 days

Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16;(6)

Cavalcanti AB1, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E.

MAIN RESULTS:

24 studies (2,610 patients) in this review.

Teicoplanin reduced the risk of nephrotoxicity compared to vancomycin (RR 0.66, 95% CI 0.48 to 0.90). Adverse events were less frequent with teicoplanin including cutaneous rash (RR 0.57, 95% CI 0.35 to 0.92), red man syndrome (RR 0.21, 95% CI 0.08 to 0.59) and total adverse events (RR 0.73, 95% CI 0.53 to 1.00). A lower risk of nephrotoxicity with teicoplanin was observed in patients either with (RR 0.51, 95% CI 0.30 to 0.88) or without aminoglycosides (RR 0.31, 95% CI 0.07 to 1.50), and also when vancomycin dosing was guided by serum levels (RR 0.22, 95% CI 0.10 to 0.52).

The effects of teicoplanin or vancomycin were similar for clinical cure (RR 1.03, 95% CI 0.98 to 1.08), microbiological cure (RR 0.98, 95% CI 0.93 to 1.03) and mortality (RR 1.02, 95% CI 0.79 to 1.30). **AUTHORS' CONCLUSIONS:**

Teicoplanin and vancomycin are both effective in treating those with proven or suspected infection; however the incidence of adverse effects including nephrotoxicity was lower with teicoplanin. There were no cases of AKI needing dialysis. It remains unclear whether the differential effect on kidney function should influence which antibiotic be prescribed, although it may be reasonable to consider teicoplanin for patients at higher risk for AKI needing dialysis.

[Eur J Clin Microbiol Infect Dis](#). 2013 Sep;32(9):1121-8. doi: 10.1007/s10096-013-1867-z. Epub 2013 Apr 10.

Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials.

[Jiang H¹](#), [Tang RN](#), [Wang J](#).

Abstract

The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of linezolid versus vancomycin or teicoplanin for the treatment of nosocomial pneumonia. There was no statistically significant difference between the two groups in the treatment of nosocomial pneumonia regarding the clinical cure rate [relative risk (RR) = 1.08, 95 % confidence interval (CI) = 1.00-1.17, $p = 0.06$].

Linezolid was associated with better microbiological eradication rate in nosocomial pneumonia patients compared with glycopeptide antibiotics (RR = 1.16, 95 % CI = 1.03-1.31, $p = 0.01$).

There were no differences in the all-cause mortality (RR = 0.95, 95 % CI = 0.83-1.09, $p = 0.46$) between the two groups.

However, the risks of rash (RR = 0.41, 95 % CI = 0.24-0.71, $p = 0.001$) and renal dysfunction (RR = 0.41, 95 % CI = 0.27-0.64, $p < 0.0001$) were higher with glycopeptide antibiotics.

Although linezolid was more effective in eradicating microbiology than glycopeptide antibiotics for nosocomial pneumonia patients, it did not demonstrate superiority in clinical cure. The incidences of renal dysfunction and rash are higher in the glycopeptide antibiotics group.