

# 3



## FOSFOMICINA EN LA INFECCIÓN POR MICROORGANISMOS GRAMPOSITIVOS: *Staphylococcus aureus* Y COMBINACIONES

**Dr. Enrique Navas**

Servicios de Enfermedades Infecciosas Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Madrid

*Médico adjunto en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal desde abril de 1991. Es miembro de la SEIMC (Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) y de sus grupos de estudio de sida y micobacterias (GESIDA y GEIM), y sus áreas de interés son la infección por VIH (tratamiento antirretroviral e infecciones oportunistas), la tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas, la endocarditis infecciosa y la neumonía extrahospitalaria*

La ponencia del Dr. Enrique Navas se centró en la infección por microorganismos grampositivos. En primer lugar, agradeció la atención de los asistentes, así como de los organizadores científicos y a los laboratorios por su patrocinio.

Como ya habían comentado los otros conferenciantes, el Dr. Navas se refirió al renacimiento de ciertos antibióticos, poniendo en relieve “un problema real de resistencias”. Reconoció la antigüedad de Fosfomicina, poniendo en valor el hecho que aunque siempre se piense en ella para infección urinaria, por sus características farmacológicas para el tratamiento parenteral de infecciones graves causadas por grampositivos, especialmente frente a estafilococos resistentes a meticilina. Y es que desde el principio ha habido múltiples trabajos de gran interés en el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (SARM), “causa de gran morbimortalidad y que con los tratamientos convencionales de que disponemos tiene una alta tasa de fracasos y de muerte”.

## FOSFOMICINA

El Dr. Navas comenzó su ponencia tratando los aspectos microbiológicos de Fosfomicina y de su actividad frente a grampositivos como estafilococos: “Simplemente recordar que la gran mayoría de las cepas *S. aureus* son sensibles a Fosfomicina con puntos de corte de 32 mg/l, independientemente de que sean cepas sensibles o resistentes a Meticilina. Es un fármaco que sabemos que es bactericida, dependiente del tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria”.

Recuerda también que tiene un efecto postantibiótico corto y que, en general, “es un fármaco que nunca se ha planteado darlo en monoterapia en infección estafilocócica grave, por el riesgo de selección de mutantes resistentes”. Aunque añadió: “Este es un fenómeno muy claro *in vitro*, pero es infrecuente también en la infección estafilocócica cuando tratamos a los pacientes en combinación y en dosis adecuadas”.

**"Vancomicina es la recomendación del tratamiento a la infección por SAMR grave"**

## TRATAMIENTO DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS

El Dr. Navas se centró en lo que se debe hacer frente a una infección grave por *Staphylococcus aureus* en cuanto a su tratamiento: "Cuando es sensible a Meticilina no hay problema". Por infección grave entendemos endocarditis bacteriemia complicada y endocarditis, pero hay otras situaciones como meningitis, neumonías, infecciones de piel, partes blandas o osteoarticulares que también tienen que entrar en este cuadro. "Cuando el microorganismo es sensible a Meticilina no hay nada que se haya demostrado que sea mejor, ni en monoterapia ni en combinación, a un betalactámico, Cloxacilina o Cefazolina en nuestro caso" (diapositiva 7).

"El problema viene cuando tenemos un paciente con hipersensibilidad o alergia grave a los betalactámicos, o bien cuando el aislado

es resistente a Meticilina. En estos casos, tenemos que recurrir al tratamiento actual, como Vancomicina, Teicoplanina, Daptomicina, Linezolid, o a otras alternativas, antibióticos clásicos (como Clindamicina, Cotrimoxazol y Tetraciclina). Hay nuevos fármacos, como Telavancina, Ceftarolina o Dalbavancina, de los que no vamos a hablar en esta presentación."

La casi totalidad de las guías de práctica clínica consideran la monoterapia con Vancomicina como el régimen de elección en el tratamiento de la infección grave por SAMR, a pesar de que las series publicadas muestran una alta tasa de fracasos clínicos y microbiológicos, especialmente en los aislados con CMI a Vancomicina mayores de 1 mg/l. Se recomienda utilizar dosis altas, con monitorización de niveles y con objetivo de valle más bien alto, de 15-20 mg/l, lo que condiciona un mayor riesgo de nefrotoxicidad. "Se recomienda utilizar dosis altas, monitorizarla, con objetivo de valle más bien alto, de 15-20 mg/l, que condiciona un riesgo mayor de nefrotoxicidad, y a pesar de todo, es muy frecuente la presencia de fracasos clínicos y microbiológicos, que se relacionan en parte con cepas que tienen vancomicinas altas, aunque no siempre es así", continuó (diapositiva 11).

Diapositiva 7

### Justificación

#### Infección grave por *S.aureus*:

- Bacteriemia-endocarditis
- Meningitis
- Neumonía
- Infecciones de piel-pblandas-osteoarticular



Sensible a Meticilina

#### Monoterapia con Betalactámico

- Isoxazol-penicilina
- Cefazolina

El Dr. Navas continuó su disertación: "Numerosos estudios (casi todos observacionales) demuestran que el uso empírico inicial de Vancomicina para el tratamiento de bacteriemia estafilocócica por aislados sensibles a Oxacilina aumenta de 2 a 3 veces la morbimortalidad en comparación con el tratamiento inicial basado en betalactámicos. Está claro que Vancomicina en monoterapia, que es la opción que recomendamos en todas las guías terapéuticas, es claramente mejorable y deberíamos intentar que alcance el éxito del betalactámico en las cepas sensibles" (diapositiva 13).

El Dr. Navas anunció que la Sociedad Europea de Cardiología está a punto de publicar la última guía (2) para el tratamiento antibiótico de la endocarditis estafilocócica. En ella, "se recoge el tratamiento antibiótico recomendado de la endocarditis estafilocócicas; cuando el microorganismo es sensible el

Diapositiva 11

Table 1. Summary of Published Studies Evaluating Empirical Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Study	Year	Design	Study Size, No.	Outcome	Vancomycin vs $\beta$ -Lactam	Result <sup>a</sup>
<b>Vancomycin therapy vs <math>\beta</math>-lactam therapy<sup>b</sup></b>						
Chung et al [18]	2003	Prospective cohort	505	Bacteriologic failure <sup>c</sup>	18% vs 0%	OR, 6.5 (1.0-53)
Khalil et al [20]	2006	Prospective cohort	120	Overall mortality	27% vs 12%	HR, 2.3 (1.3-4.8)
Strawinski et al [21]	2007	Prospective cohort	123	Treatment failure	21% vs 12%	OR, 3.5 (1.3-13)
Lodise et al [9]	2007	Retrospective cohort	88	Infection-related mortality	20% vs 11%	OR, 6.5 (1.4-29)
Kim et al [22]	2008	Retrospective case-control	27	Infection-related mortality	37% vs 11%	OR, 3.3 (1.3-9.5)
Schwartz et al [23]	2011	Retrospective	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 2%	HR, 4.8 (2.1-11)
Chan et al [24]	2012	Retrospective cohort	293/594	Hospitalization rate	12.5 vs 7.2 <sup>d</sup>	HR, 1.6 (1.2-2.2) <sup>e</sup>
<b>Vancomycin therapy vs vancomycin therapy de-escalated to <math>\beta</math>-lactam</b>						
Lodise et al [9]	2007	Retrospective cohort	88	Infection-related mortality	23% vs 41%	NS
Schwartz et al [23]	2011	Retrospective cohort	207	30-day in-hospital mortality	20% vs 7%	HR, 3.2 (1-10)
<b>Vancomycin therapy de-escalated to <math>\beta</math>-lactam therapy vs <math>\beta</math>-lactam therapy</b>						
Khalil et al [20]	2006	Prospective cohort	169	Persistent bacteremia	56% vs 37%	P = .03
Lodise et al [9]	2007	Retrospective cohort	88	Infection-related mortality	41% vs 11%	Not reported

El uso de vancomicina aumenta x 2-3 la morbimortalidad de la bacteriemia estafilocócica sensible a oxacilina en comparación con el tratamiento con un beta-lactámico

Clinical Infectious Diseases 2013;57(12):1760-5

Diapositiva 13

Table 17. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Staphylococcus* spp. ESC, 2015

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class	Level	Risk <sup>a</sup>	Comments
<b>First-line therapy</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
Pivotal antibiotic	12 g/day i.v. in 4-6 doses	4-6	G	I	B	A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU, AV, AW, AX, AY, AZ, BA, BB, BC, BD, BE, BF, BG, BH, BI, BJ, BK, BL, BM, BN, BO, BP, BQ, BR, BS, BT, BU, BV, BW, BX, BY, BZ, CA, CB, CC, CD, CE, CF, CG, CH, CI, CJ, CK, CL, CM, CN, CO, CP, CQ, CR, CS, CT, CU, CV, CW, CX, CY, CZ, DA, DB, DC, DD, DE, DF, DG, DH, DI, DJ, DK, DL, DM, DN, DO, DP, DQ, DR, DS, DT, DU, DV, DW, DX, DY, DZ, EA, EB, EC, ED, EE, EF, EG, EH, EI, EJ, EK, EL, EM, EN, EO, EP, EQ, ER, ES, ET, EU, EV, EW, EX, EY, EZ, FA, FB, FC, FD, FE, FF, FG, FH, FI, FJ, FK, FL, FM, FN, FO, FP, FQ, FR, FS, FT, FU, FV, FW, FX, FY, FZ, GA, GB, GC, GD, GE, GF, GG, GH, GI, GJ, GK, GL, GM, GN, GO, GP, GQ, GR, GS, GT, GU, GV, GW, GX, GY, GZ, HA, HB, HC, HD, HE, HF, HG, HH, HI, HJ, HK, HL, HM, HN, HO, HP, HQ, HR, HS, HT, HU, HV, HW, HX, HY, HZ, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, II, IJ, IK, IL, IM, IN, IO, IP, IQ, IR, IS, IT, IU, IV, IW, IX, IY, IZ, JA, JB, JC, JD, JE, JF, JG, JH, JI, JJ, JK, JL, JM, JN, JO, JP, JQ, JR, JS, JT, JU, JV, JW, JX, JY, JZ, KA, KB, KC, KD, KE, KF, KG, KH, KI, KJ, KK, KL, KM, KN, KO, KP, KQ, KR, KS, KT, KU, KV, KW, KX, KY, KZ, LA, LB, LC, LD, LE, LF, LG, LH, LI, LJ, LK, LL, LM, LN, LO, LP, LQ, LR, LS, LT, LU, LV, LW, LX, LY, LZ, MA, MB, MC, MD, ME, MF, MG, MH, MI, MJ, MK, ML, MM, MN, MO, MP, MQ, MR, MS, MT, MU, MV, MW, MX, MY, MZ, NA, NB, NC, ND, NE, NF, NG, NH, NI, NJ, NK, NL, NM, NN, NO, NP, NQ, NR, NS, NT, NU, NV, NW, NX, NY, NZ, OA, OB, OC, OD, OE, OF, OG, OH, OI, OJ, OK, OL, OM, ON, OO, OP, OQ, OR, OS, OT, OU, OV, OW, OX, OY, OZ, PA, PB, PC, PD, PE, PF, PG, PH, PI, PJ, PK, PL, PM, PN, PO, PP, PQ, PR, PS, PT, PU, PV, PW, PX, PY, PZ, QA, QB, QC, QD, QE, QF, QG, QH, QI, QJ, QK, QL, QM, QN, QO, QP, QQ, QR, QS, QT, QU, QV, QW, QX, QY, QZ, RA, RB, RC, RD, RE, RF, RG, RH, RI, RJ, RK, RL, RM, RN, RO, RP, RQ, RR, RS, RT, RU, RV, RW, RX, RY, RZ, SA, SB, SC, SD, SE, SF, SG, SH, SI, SJ, SK, SL, SM, SN, SO, SP, SQ, SR, SS, ST, SU, SV, SW, SX, SY, SZ, TA, TB, TC, TD, TE, TF, TG, TH, TI, TJ, TK, TL, TM, TN, TO, TP, TQ, TR, TS, TT, TU, TV, TW, TX, TY, TZ, UA, UB, UC, UD, UE, UF, UG, UH, UI, UJ, UK, UL, UM, UN, UO, UP, UQ, UR, US, UT, UY, UV, UW, UX, UY, UZ, VA, VB, VC, VD, VE, VF, VG, VH, VI, VJ, VK, VL, VM, VN, VO, VP, VQ, VR, VS, VT, VU, VV, VW, VX, VY, VZ, WA, WB, WC, WD, WE, WF, WG, WH, WI, WJ, WK, WL, WM, WN, WO, WP, WQ, WR, WS, WT, WU, WV, WW, WX, WY, WZ, XA, XB, XC, XD, XE, XF, XG, XH, XI, XJ, XK, XL, XM, XN, XO, XP, XQ, XR, XS, XT, XU, XV, XW, XX, XY, XZ, YA, YB, YC, YD, YE, YF, YG, YH, YI, YJ, YK, YL, YM, YN, YO, YP, YQ, YR, YS, YT, YU, YV, YW, YX, YY, YZ, ZA, ZB, ZC, ZD, ZE, ZF, ZG, ZH, ZI, ZJ, ZK, ZL, ZM, ZN, ZO, ZP, ZQ, ZR, ZS, ZT, ZU, ZV, ZW, ZX, ZY, ZZ
	Alternative therapy <sup>b</sup>					
Alternative therapy <sup>c</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>d</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>e</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>f</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>g</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>h</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>i</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>j</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>k</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>l</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>m</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>n</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>o</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>p</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>q</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>r</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>s</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>t</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>u</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>v</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>w</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>x</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>y</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>z</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>aa</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ab</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ac</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ad</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ae</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>af</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ag</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ah</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ai</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>aj</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ak</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>al</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>am</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>an</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ao</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ap</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>aq</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ar</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>as</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>at</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>au</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>av</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>aw</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ax</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ay</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>az</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ba</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bb</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bc</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bd</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>be</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bf</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bg</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bh</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bi</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bj</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bk</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bl</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bm</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bn</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bo</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bp</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bq</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>br</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bs</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bt</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bu</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bv</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bw</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bx</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>by</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>bz</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ca</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cb</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cc</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cd</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ce</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cf</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cg</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ch</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ci</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cj</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ck</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cl</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cm</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cn</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>co</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cp</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cq</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cr</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cs</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ct</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cu</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cv</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cw</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cx</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cy</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cz</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>ca</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4-6	G	I	B	For <i>Staphylococcus aureus</i>
Alternative therapy <sup>cb</sup>	10 mg/kg/day i.v.					

**Cotrimoxazol es un fármaco clásico con limitaciones conocidas sobre todo respecto a su toxicidad y experiencia limitada en endocarditis**

tratamiento es Cloxacilina, y no hay ninguna duda. Con el paciente con alergia a Penicilina, o con aislado resistente a Meticilina, el tratamiento de elección recomendado sigue siendo Vancomicina, a pesar de todo; el tratamiento alternativo propuesto es monoterapia con Daptomicina, 10 mg/kg/día, si bien se advierte que con cepas de Vancomicina superior a 1, Daptomicina es superior. El documento incluye una pauta alternativa y polémica por la escasa experiencia disponible, que es la combinación de Cotrimoxazol y Clindamicina”.

## COTRIMOXAZOL Y CLINDAMICINA

Cotrimoxazol es un fármaco clásico, bactericida, con formulación parenteral/oral. “Conocemos bien sus limitaciones”, apuntó el doctor, “sobre todo de toxicidad, y hay experiencia limitada en endo-

carditis”. Y añadió que aunque se ha empleado en infecciones moderadas y graves, no se ha considerado como una alternativa válida para el tratamiento de bacteriemia y endocarditis estafilocócica.

En el momento de presentar bibliografía, el Dr. Navas habló de la serie de Markowitz *et al.* (3), de los años 90, que recoge 101 pacientes adictos con infecciones estafilocócicas tratados en un ensayo clínico con Cotrimoxazol frente a Vancomicina. En este estudio, la monoterapia con Cotrimoxazol fue menos eficaz que Vancomicina, con más fracasos clínicos y mayor tiempo hasta aclaramiento de la bacteriemia. Otro ensayo que presentó durante su ponencia, más reciente, hecho en Israel y publicado en el British Medical Journal (4), presenta a 252 pacientes con infecciones graves causadas por *S. aureus*, no siempre con bacteriemia, que se aletorizan a Cotrimoxazol, a dosis bajas, frente a Vancomicina. Aunque las diferencias entre ambas pautas no fueron estadísticamente significativas, Cotrimoxazol no demuestra la no inferioridad frente a Cotrimoxazol; la mortalidad de los pacientes con bacteriemia tratados con Cotrimoxazol fue mayor que la de los tratados con Vancomicina, y en el estudio multivariable de regresión múltiple, Cotrimoxazol se asoció a mayor tasa de fracasos (diapositiva 16).

Diapositiva 16

OPEN ACCESS

Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial

Micol Paul,<sup>1</sup> Ilad Bishara,<sup>1,2</sup> Dabra Yahav,<sup>1,2</sup> Ilad Goldberg,<sup>1,2</sup> Ami Neuberger,<sup>1,3</sup> Nivim Ghazem-Zoubi,<sup>1</sup> Yaniv Dickstein,<sup>4,5</sup> William Naor,<sup>6</sup> Michael Dan,<sup>1,7</sup> Leonard Leibovici<sup>1</sup>

Ensayo clínico: 252 pacientes. 91 (36%) con bacteriemia  
TMP-SMZ 320 mg/1600 mg vs VANCOMICINA 1 gr c 12 h

Outcome	All	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Vancomycin	Effect estimate (95% CI)*
Treatment failure, day 7—ITT†	57/135 (38)	32/117 (27)	26/96 (27)	1.38 (0.96 to 1.99)
Treatment failure, day 7—PP†	37/110 (34)	26/96 (27)	26/96 (27)	1.26 (0.82 to 1.89)
All cause mortality, 30 days—ITT	79/135 (54)	13/117 (11)	10/96 (10)	1.27 (0.65 to 2.42)
All cause mortality, 30 days—PP†	32/110 (31)	10/96 (10)	10/96 (10)	1.05 (0.47 to 2.32)
Treatment failure or modification‡	59/135 (42)	45/117 (38)	45/117 (38)	1.14 (0.84 to 1.53)
Bacteraemia duration >48 h	11/135 (8)	15/117 (13)	15/117 (13)	0.64 (0.3 to 1.3)
Bacteriologic failure, day 7	10/135 (7)	6/117 (5)	6/117 (5)	2.17 (0.7 to 6.7)
Hospital admission duration§	14 (11.6 to 16.4); (n=117)	15 (14.5 to 15.5); (n=102)	15 (14.5 to 15.5); (n=102)	-1 (-4.36 to 2.36)
Fever duration	1 (0.5 to 1.5); (n=132)	1 (1 to 1); (n=114)	1 (1 to 1); (n=114)	0 (-0.49 to 0.49)
Resistance development¶	5/135 (4)	6/117 (5)	6/117 (5)	0.72 (0.23 to 2.31)

BMJ 2015;350:h2219

**Daptomicina es la alternativa a Vancomicina en las infecciones graves SAMR, bacteriemia complicada y endocarditis**

Antes de pasar a otro fármaco, el Dr. Navas explicó que la referencia para introducir Cotrimoxazol y Clindamicina como tratamiento alternativo está tomada de una publicación del 2013 (5). Se trata de un informe preliminar, poco detallado, en que un grupo francés que participa en la redacción de las guías comenta su experiencia desde 2012, cuando tratan las endocarditis estafilocócicas con una combinación de Cotrimoxazol y Clindamicina de forma siempre parenteral, al menos la primera semana y posteriormente oral, y demuestran la reducción de la mortalidad global y la ausencia de muertes precoces. "Los resultados de este estudio fueron considerados por el panel de autores suficientes como para introducirlo como una opción terapéutica en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica" (diapositiva 17).

## DAPTOMICINA

Daptomicina es la alternativa a Vancomicina en las infecciones graves por SAMR, bacteriemia complicada y de endocarditis. En este caso, el Dr. Navas presentó el ensayo clínico (6) en que se comparó Daptomicina con Cloxacilina o Vancomicina en bacteriemia complicada o endocarditis: "Daptomicina se comparó favorablemente con Vancomicina, especialmente en el subgrupo de infecciones por SAMR. Pero al revisar las endocarditis de este ensayo, cuando se recogen solamente los pacientes con endocarditis, lo más llamativo es que en casi una tercera parte de las endocarditis tratadas con Daptomicina o el comparador (Vancomicina o Cloxacilina) hay fracaso clínico o microbiológico, por persistencia o recurrencia".

Diapositiva 17

OPEN ACCESS

**Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial**

Micael Paul,<sup>1,2</sup> Ilhad Bishara,<sup>1,2</sup> Dalma Yahia,<sup>1,2</sup> Elad Goldberg,<sup>1,2,4</sup> Ami Reznberg,<sup>1,2</sup> Nivim Ghazem-Zoubi,<sup>1</sup> Yaelov Dickstein,<sup>4,5</sup> William Meiri,<sup>1,2</sup> Michael Dan,<sup>1,2,6</sup> Leonard Leibovici<sup>1,2</sup>

Ensayo clínico: 252 pacientes, 91(36%) con bacteriemia  
TMP-SMZ 320 mg/1600 mg vs VANCOMICINA 1 gr c 12 h

Outcome	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Vancomycin	Effect estimate (95% CI)*
Treatment failure, day 7—ITT†	23/61 (56)	20/50 (40)	1.40 (0.91 to 2.16)
Treatment failure, day 7—PP†	17/33 (52)	15/42 (36)	1.64 (0.85 to 2.84)
All cause mortality: 30 days—ITT†	16/61 (34)	9/50 (18)	1.90 (0.92 to 3.93)
All cause mortality: 30 days—PP†	9/33 (27)	6/42 (14)	1.91 (0.76 to 4.83)
Treatment failure or modification‡	24/61 (50)	21/50 (42)	1.39 (0.92 to 2.15)
Bacteraemia duration >48 h	11/61 (27)	15/50 (30)	0.89 (0.46 to 1.73)
Bacteriological failure, day 7	6/61 (10)	4/50 (8)	1.83 (0.55 to 6.05)
Hospital admission duration§	15 (21 to 22.9); (n=29)	18 (8.6 to 27.4); (n=39)	-3 (-11.62 to 5.62)
Fever duration§	2 (2.5 to 2.5); (n=40)	2 (2 to 2); (n=48)	0 (-0.7 to 0.7)
Resistance development¶	—	—	—

BMJ 2015;350:h2219

**Daptomicina es la mejor opción como monoterapia en infecciones graves por SAMR, aunque es obligado buscar otras alternativas**

Es decir, el tratamiento de las endocarditis con estas pautas de referencia deja un porcentaje muy alto de fracasos terapéuticos. “Es el motivo de plantearnos introducir nuevos fármacos y nuevas combinaciones en estas indicaciones”, sentenció.

En Daptomicina, el Dr. Navas expuso que existe buena experiencia postregistro, después del ensayo clínico con 6 mg/kg, utilizando dosis de 10 ml/kg, en pacientes con fracaso o toxicidad de pautas previas, con tasas elevadas de curación. “Y aunque hoy por hoy probablemente es la mejor opción como monoterapia, es obligado que busquemos otras alternativas mejores para el tratamiento de las infecciones graves por *Staphylococcus aureus* metanolresistente.”

## **COMBINACIONES** (diapositiva 22)

La elevada tasa de fracasos en bacteriemia-endocarditis estafilocócica con monoterapia con Vancomicina/Daptomicina ha motivado el estudio de pautas combinadas.

### **Opciones**

- Vancomicina/Daptomicina + betalactámico
- Fosfomicina + Imipenem
- Daptomicina + Fosfomicina
- Fosfomicina + Linezolid
- Fosfomicina+ Rifampicina
- Ceftarolina + Cotrimoxazol

Diapositiva 22

## **COMBINACIONES**

- **Justificación:**
- Alta tasa de fracasos en bacteriemia-endocarditis estafilocócica con monoterapia con vancomicina/daptomicina
- **OPCIONES:**
  - Vancomicina/daptomicina +  $\beta$ -lactámico
  - Fosfomicina + Imipenem
  - Daptomicina + fosfomicina
  - Fosfomicina + linezolid
  - Fosfomicina+ Rifampicina
  - Ceftarolina + cotrimoxazol

**Asociar Daptomicina o Vancomicina a un betalactámico pudiera ser beneficioso a la hora de aclarar la bacteriemia y mejorar el pronóstico de los pacientes**

## DAPTOMICINA CON BETALACTÁMICOS

En este caso, el primer estudio (8) presentado por el Dr. Navas expone siete casos de bacteriemia persistente por *S. aureus* resistentes a Meticilina tratados previamente con Vancomicina y/o Daptomicina. El experto explicó que los autores consiguen aclarar la bacteriemia y curar a los pacientes añadiendo Cloxacilina o Nafcilina, a pesar de que los aislados eran resistentes a los betalactámicos (diapositiva 24).

Los autores confirman el efecto sinérgico de la combinación Daptomicina-Oxacilina *in vitro*, mediante estudio de curvas de muerte, y empleando Daptomicina marcada con fluoresceína comprueban la potenciación de la unión de Daptomicina con una cepa de *S. aureus* con CMI elevada a Daptomicina al añadir nafcilina.

El siguiente caso que presentó el Dr. Navas fue un trabajo reciente, de Dilworth *et al.* (9), en el que se analiza una serie de pacientes con bacteriemia por SAMR tratados con Vancomicina. En este estudio observacional, el tratamiento empírico inicial incluyendo betalactámicos se asocia a una tasa superior de erradicación microbiológica, tanto en el análisis uni como multivariable. Los pacientes tratados empíricamente consiguen una mayor tasa de erradicación microbiológica frente a los tratados con Vancomicina en monoterapia de inicio.

“Sí parece”, afirmó el Dr. Navas, “que, aunque sean cepas resistentes a las penicilinas, asociar Daptomicina o Vancomicina a un betalactámico pudiera tener un efecto beneficioso a la hora de aclarar la bacteriemia y mejorar el pronóstico de los pacientes.”

Diapositiva 24

**BRIEF REPORT**

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

Ahmed Shant,<sup>1</sup> Arnold E. Bayer,<sup>1\*</sup> Joseph Pogliano,<sup>1</sup> Soo-Jin Yang,<sup>1\*</sup> Michael Roberts,<sup>1</sup> Victor Nizic,<sup>1</sup> Dingping Wang,<sup>2</sup> and George Sakoulas<sup>1,3\*</sup>

A, B, C sin nafcilina

D, E, F con nafcilina

A

Time (h)	DAPTO	DAPTO+KAS	DAPTO+OXA	Control
0	7.5	7.5	7.5	7.5
12	7.5	1.5	4.5	7.5
24	7.5	1.5	4.5	7.5

- Confirman *in vitro* el efecto sinérgico de la combinación con curvas de muerte
- Demuestran con daptomicina marcada con fluoresceína la potenciación por nafcilina de la unión de Dapto en una cepa de *S. aureus* dapto-R.

**Fosfomicina-Imipenem consiguen una curación microbiológica en 6 de 7 pacientes, siendo los hemocultivos negativos en el día +30**

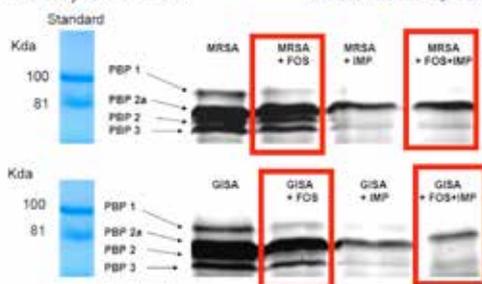
## FOSFOMICINA-IMIPENEM

La primera combinación que se estudió fue la de Fosfomicina e Imipenem. El Dr. Navas expuso que la mayoría de los trabajos existentes son de grupos españoles, especialmente del Hospital Clínic de Barcelona. Fosfomicina e Imipenem *in vitro* y la potenciación del efecto de ambos se había visto desde la aparición de los carbapenémicos y el aumento de frecuencia de las infecciones por SARM. “Pero es el grupo de José María Miró (10) que en una primera comunicación presenta siete pacientes con endocarditis e infección endovascular por SARM en fracaso terapéutico con bacteriemia el 7º día, durante el tratamiento con Vancomicina. Estos pacientes son curados con la combinación de Fosfomicina e Imipenem, algunos manteniendo Vancomicina. Consiguen una curación microbiológica en 6 de 7 pacientes, y los hemocultivos de todos los que tienen seguimiento son negativos en el día +30”, expuso el Dr. Navas.

El conferenciante explicó que aquel primer estudio dio pie a un ensayo clínico que recogió más datos de esta terapia y que se publicó en 2014 (11), ya recogiendo 16 casos de bacteriemia complicada y endocarditis, todos de hospitales de Barcelona, también en tratamiento de rescate, fundamentalmente endocarditis, pero con alguna bacteriemia complicada. “Todos los pacientes que tienen seguimiento negativizan los hemocultivos a las 72 horas, solo hay una muerte que atribuyen a la infección, aunque son pacientes complejos, con riesgo de mortalidad, lo que supone una tasa de éxito terapéutico del 69%.”

Diapositiva 30

### C1-I340 - Synergy of the Combination of Fosfomicin (FOM) and Imipenem (IPM) against MRSA and GISA is Due to Decreased Synthesis of PBPI, PPB2 (but not PBP2a) and PBP3 *A. del Rio et al, ICAAC 2009*



La sinergia FOM-IPM frente a SAMR/VISA no se debe a disminución de la síntesis de PBP2a: el descenso de la síntesis de PBP2 altera probablemente la función de PBP2a, y en combinación con el descenso de la síntesis de PBP1 y PBP3 contribuye al sinergismo y a la actividad bactericida de FOM-IPM

El Dr. Navas presentó también los estudios que se realizaron en laboratorio de este mecanismo sinérgico (11), comunicado por el grupo del Clínic de Barcelona en 2009, que demuestran que la sinergia Fosfomicina-Imipenem en SAMR no se debe a un descenso de la síntesis de PBP2a, sino que se asocia a un descenso de la síntesis de PBP1, PBP2 y PBP3 que probablemente altera funcionalmente a PBP2a (diapositiva 30).

Todavía refiriéndose al grupo del Clínic de Barcelona, el Dr. Navas describió el modelo experimental de endocarditis en el conejo (12), en el que se descubrió que el tratamiento con Fosfomicina e Imipenem significativamente tiene unas tasas de esterilización de las vegetaciones del 60%, muy superiores a cualquiera de las monoterapias, y una reducción de colonias bacterianas. “Y lo que es más interesante, no detectan aislados resistentes a Fosfomicina ni en los animales tratados con monoterapia ni en los tratados con combinación”, recalcó el Dr. Navas.

“Después de estos estudios, se puso en marcha un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de Fosfomicina-Imipenem frente a Vancomicina en monoterapia para bacteriemia complicada y endocarditis por SAMR. Desgraciadamente, el número final de casos reclutados fue muy bajo (15 casos), y no permite obtener conclusiones. A pesar de que los 8 casos tratados con Fosfomicina-Imipenem negativizaron los hemocultivos en el día +4, fallecieron la mitad de los pacientes” (diapositiva 32).

Diapositiva 32

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente Nº EC06/06/10

TÍTULO: Evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de fosfomicina (F) e imipenem (I) para el tratamiento de la endocarditis (EI) sobre válvula nativa o protésica por *S. aureus* resistente a metilicina

INVESTIGADORA PRINCIPAL: MORENO CAMACHO MARÍA ASUNCIÓN

2009-2014

Global: Bacteriemia + Endocarditis (N=15)

Tipo de Tratamiento	Fosfomicina+Imipenem (N=8)	Vancomicina (N=7)	p
Tipo de Bacteriemia			1.000
+ Endocarditis	4 (50%)	4 (57%)	
- Bacteriemia complicada	4 (50%)	3 (43%)	
Hemocultivos positivos Día 4 Tratamiento Estudio, n (%)	0	1 (14%)	1.000
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	4 (50%)	0	0.077
Mortalidad visita 4 semanas, n (%)	0/4	1/5 (20%)	0.282
Mortalidad visita 12 semanas, n (%)	0/4	0/4	0.782
Recidiva visita 4 semanas, n (%)	0/4	1/4 (25%)	0.865
Recidiva visita 12 semanas, n (%)	0/4	0/3	0.865
Curación final del estudio, n (%)	4 (50%)	3 (43%)	0.763

Se ha puesto en marcha un ensayo clínico de Daptomicina frente a la combinación Fosfomicina-Daptomicina

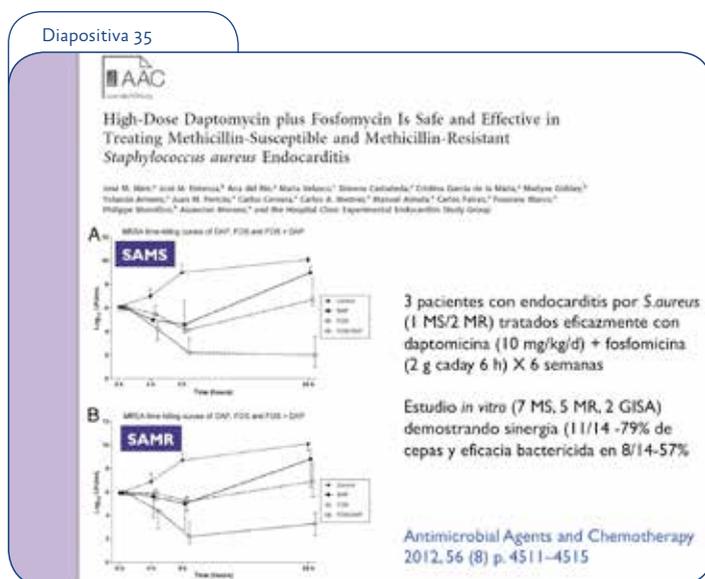
## DAPTOMICINA Y FOSFOMICINA

Para empezar a hablar de la combinación de Daptomicina y Fosfomicina, el Dr. Navas se refirió a la primera carta en la literatura. Se trata de un caso tratado en Taiwán (13). “Es un caso complicado, de un paciente con endocarditis sobre cable de marcapasos que se trata, reingresa, recibe Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid, Daptomicina... Se comprueba que hay un aumento en la concentración mínima inhibitoria y al final la combinación de Daptomicina-Fosfomicina cura al paciente con ayuda de la retirada del material de cuerpo extraño. Poco se puede intuir de este trabajo”, concluyó.

Para encontrar una experiencia más documentada, se refirió de nuevo al grupo del Hospital Clínic de Barcelona, que presentó (14) una combinación en tres pacientes con endocarditis por SAMR y uno sensible y se trataron eficazmente con Daptomicina y Fosfomicina. Además, incluyeron estudios *in vitro* de letalidad en los que confirmaron esta potenciación del efecto bactericida. “Lo hicieron en cepas también con sensibilidad disminuida a glicopéptidos, y también dio pie a que plantearan ensayos clínicos y estudios adicionales con esta indicación” (diapositiva 35).

El Dr. Navas explicó finalmente que “existe un protocolo en marcha, un ensayo clínico de Daptomicina en monoterapia contra la combinación de Fosfomicina-Daptomicina, que está actualmen-

Diapositiva 35



**Todas las combinaciones de Fosfomicina con Vancomicina, con Linezolid y con Imipenem tienen un efecto sinérgico**

**Daptomicina y Fosfomicina en las bacterias en "crecimiento estacionario" aporta poca eficacia bactericida**

te reclutando pacientes. Todavía no disponemos de los resultados de eficacia y seguridad de esta pauta en el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* " (15).

## OTRAS COMBINACIONES

Antes de acabar, el Dr. Navas presentó otras combinaciones que en muchos casos se han estudiado *in vitro* o en modelos experimentales animales, pero que invitan a explorar y, a lo mejor, pueden ser una opción terapéutica en algunos casos concretos.

El grupo de Bellvitge publicó un modelo experimental de peritonitis por *S. aureus* (16) en el que se estudia la combinación de Fosfomicina con Vancomicina, Linezolid e Imipenem frente a cepas de *S. aureus* con CMI elevada a Vancomicina.

El estudio *in vitro* de curvas de muerte demuestran un efecto sinérgico de las tres combinaciones respecto a la monoterapia con cualquiera de los tres antimicrobianos.

Seguidamente, el Dr. Navas presentó estudios (17) de las potencialidades de las combinaciones con Fosfomicina en las infecciones asociadas a cuerpos extraños. "En todas esas infecciones que se asocian a *biofilm*, tenemos la dificultad de tener actividad bactericida en fase de crecimiento planctónico, estacionario. Hay resultados no siempre convergentes en los pocos estudios que hay."

A través de una publicación del grupo de Ariza *et al.* (18), el Dr. Navas presentó el efecto de diferentes combinaciones de Fosfomicina con Rifampicina, Daptomicina e Imipenem incluyendo estudios de letalidad *in vitro* y un modelo experimental de infección por SAMR en cuerpo extraño.

En el estudio inicial *in vitro*, en las curvas de muerte se observa antagonismo entre Fosfomicina y Rifampicina en bacterias en crecimiento logarítmico.

Fosfomicina-Imipenem es sinérgica. En bacterias en crecimiento estacionario, Fosfomicina mejora poco la actividad de Daptomicina. En el modelo experimental se insertan jaulas de teflon subcutáneas en ratones. La combinación de Daptomicina-Rifampicina es la más activa; Fosfomicina-Rifampicina y Daptomicina-Fosfomicina también reducen los recuentos de colonias. Fosfomicina-Imipenem es relativamente ineficaz en este modelo (19).

En otro trabajo, el grupo Trampuz *et al.* (19), en un modelo equivalente experimental de cuerpo extraño, combina Fosfomicina y Rifampicina, con Vancomicina, Daptomicina y Tigerciclina frente a SAMR. "Aquí la combinación Fosfomicina-Rifampicina es la que más erradica las jaulas insertadas en el subcutáneo de los animales. Daptomicina-Rifampicina también funciona. No funciona la combinación de Fosfomicina con Vancomicina, incluso hay au-

**El tratamiento combinado Vancomicina-Daptomicina es probablemente superior a la monoterapia**

mentos de las CMI, y Daptomicina y Fosfomicina en este modelo no erradica” (diapositiva 43).

En conclusión, el Dr. Navas sentenció: “Queda mucho por hacer en el campo de la infección asociada a implantes y ver cuál es la combinación mejor. Hay mucha incertidumbre y muchas dudas con este tipo de infecciones.”

## CONCLUSIONES

El Dr. Navas quiso resumir en tres ideas básicas su ponencia:

1. En las infecciones estafilocócicas graves causadas por cepas sensibles a Cloxacilina, ninguna pauta se ha mostrado superior a los betalactámicos. “Creo que no hay motivo para plantear otro tipo de estrategias”, afirmó.
2. Tanto en la bacteriemia estafilocócica complicada y endocarditis, como en las infecciones estafilocócicas de materiales asociados a la formación de biopelículas, “el tratamiento combinado es probablemente superior a la monoterapia con Vancomicina-Daptomicina; no nos podemos conformar con una monoterapia como hemos hecho hasta ahora y como se recomienda todavía en guías de práctica clínica”.
3. Y por último: “Hacen falta ensayos clínicos que permitan decidir y discernir qué pauta es mejor en cada situación”.

Diapositiva 43

**AAC** Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014; 58 (5) 2547–2553

**High Activity of Fosfomicin and Rifampin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm *In Vitro* and in an Experimental Foreign-Body Infection Model**

Raluca Mhadrescu,<sup>1,2</sup> Ulrika Forsstrand Tefin,<sup>1,2</sup> Stigbjørn Conner,<sup>1,2</sup> Alexandra Oliva,<sup>1</sup> Bertrand Berthery,<sup>1</sup> Oliver Boren,<sup>1</sup> Andrej Trampuz<sup>1,2</sup>

**Modelo experimental de cuerpo extraño: fosfomicina en combinación con vanco, dapto, rifa, tigeciclina frente a *S.aureus* MR:**

- Fosfomicina-rifampicina erradica el 83% de las jaulas
- Aumento de CMI a fosfomicina X4 en los tratados con vanco-Fos
- Dapto-fosfomicina no erradica MRSA

**Fosfomicina frente a MRSA**

## Bibliografía

1. McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a beta-lactam for Staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013; 57:1760-5.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36:3075-128.
3. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med*. 1992; 117:390-8.
4. Paul M, Bishara J, Yahav D, Goldberg E, Neuberger A, Ghannem-Zoubi N, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *BMJ*. 2015; 350:h2219
5. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin-Preliminary report. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 42:190-1.
6. Fowler VG, Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006; 355:653-65.
7. Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miro JM, et al. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010; 28:498-503.
8. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:158-63.
9. Dilworth TJ, Ibrahim O, Hall P, Sliwinski J, Walraven C, Mercier RC. beta-Lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58:102-9
10. Del Rio, A., Moreno A., Peña C., Cervera C., Soy D., et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus Imipenem for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) native valve endocarditis or vascular-graft infections: preliminary results of a clinical trial. In: 9th International Symposium on Modern Concepts on Endocarditis and Cardiovascular Infections (ISCVI). Heidelberg, Germany 2007.
11. Del Rio, A, Entenza, J, Garcia de la Maria, C, Marco F, Mestres C. A. et al. Synergy of the Combination of Fosfomicin (FOM) and Imipenem (IPM) against MRSA and GISA is Due to Decreased Synthesis of PBP1, PPB2 (but not PBP2a) and PBP3. . in: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). ASM Press, Washington, DC; 2009
12. Miró, J., Garcia de la Maria C., Armero, Y., Soy D., Moreno A., et al. Fosfomicin (FOM) Plus Imipenem (IMI) in the Treatment of Experimental Endocarditis (EE) Due to Methicillin-Resistant (MRSE) *Staphylococcus epidermidis*. in: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). ASM Press, Washington, DC; 2009
13. Chen LY, Huang CH, Kuo SC, Hsiao CY, Lin ML, Wang FD, et al. High-dose daptomycin and fosfomicin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus*: case report. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:152.
14. Miro JM, Entenza JM, Del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56:4511-5.
15. Shaw E, Miro JM, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al. Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open*. 2015; 5:e006723.
16. Pachón-Ibanez ME, Ribes S, Dominguez MA, Fernandez R, Tubau F, Ariza J, et al. Efficacy of fosfomicin and its combination with linezolid, vancomycin and imipenem in an experimental peritonitis model caused by a *Staphylococcus aureus* strain with reduced susceptibility to vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30:89-95.
17. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdager R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomicin-daptomycin and other fosfomicin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57:606-10.
18. Pachón-Ibáñez ME, Ribes S, Domínguez MA, Fernández R, Tubau F, Ariza J, et al. Efficacy of fosfomicin and its combination with linezolid, vancomycin and imipenem in an experimental peritonitis model caused by a *Staphylococcus aureus* strain with reduced susceptibility to vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:89–95
19. Mihailescu R, Furustrand Tabin U, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High activity of Fosfomicin and Rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58:2547-53.