

XXVII CURSO DE AVANCES EN ANTIBIOTERAPIA

3 al 7 de Marzo de 2014

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA

Antibioterapia actual de las infecciones del aparato locomotor

J. Barberán
Hospital Universitario Montepríncipe
Universidad CEU-San Pablo
Madrid

Infec^c osteoarticulares - Clasificación

Osteomielitis

Artritis sépticas

Infecciones de prótesis

Infecções osteoarticulares - Clasificación

Osteomielitis

Artritis sépticas

Infecções de prótesis

Osteomielitis – Grupos de riesgo

Inmunodepresión

UDVP

Implantes

Accidentes
tráfico

Cirugía
agresiva

Úlceras por
presión

Diálisis

Técnicas
invasoras

OSTEOMIELITIS

Osteomielitis – Etiología

S. aureus



Más frecuente

Bacilos Gram (-)



Postquirúrgicas
Postraumáticas
Crónica
Nosocomial

P. aeruginosa



Punción pies
Pie diabético
Herida quirúrgica
UDVP

S. epidermidis



Prótesis

Anaerobios



Huesos de cara
Pie diabético

*Waldvogel FA, Vasey H
Osteomyelitis: the past decade
N Engl J Med 1980*

“The high success rate observed with antibiotic therapy in most bacterial diseases contrasts with the substantial failure rate in the treatment of bone infections”

Osteomielitis – Esterilización ósea

Acceso defectuoso de antibióticos

Pared rígida

pH ácido

Tolerabilidad bacteriana

Cavidad
Ambiente
Biofilms

Pobre irrigación tisular

Isquemia

Baja tensión de oxígeno

Resistencia bateriana

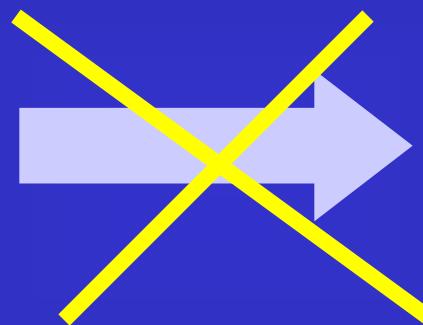
S. aureus intracelular

Actividad antimicrobiana reducida

Osteomielitis - Patocronia

Osteomielitis
aguda

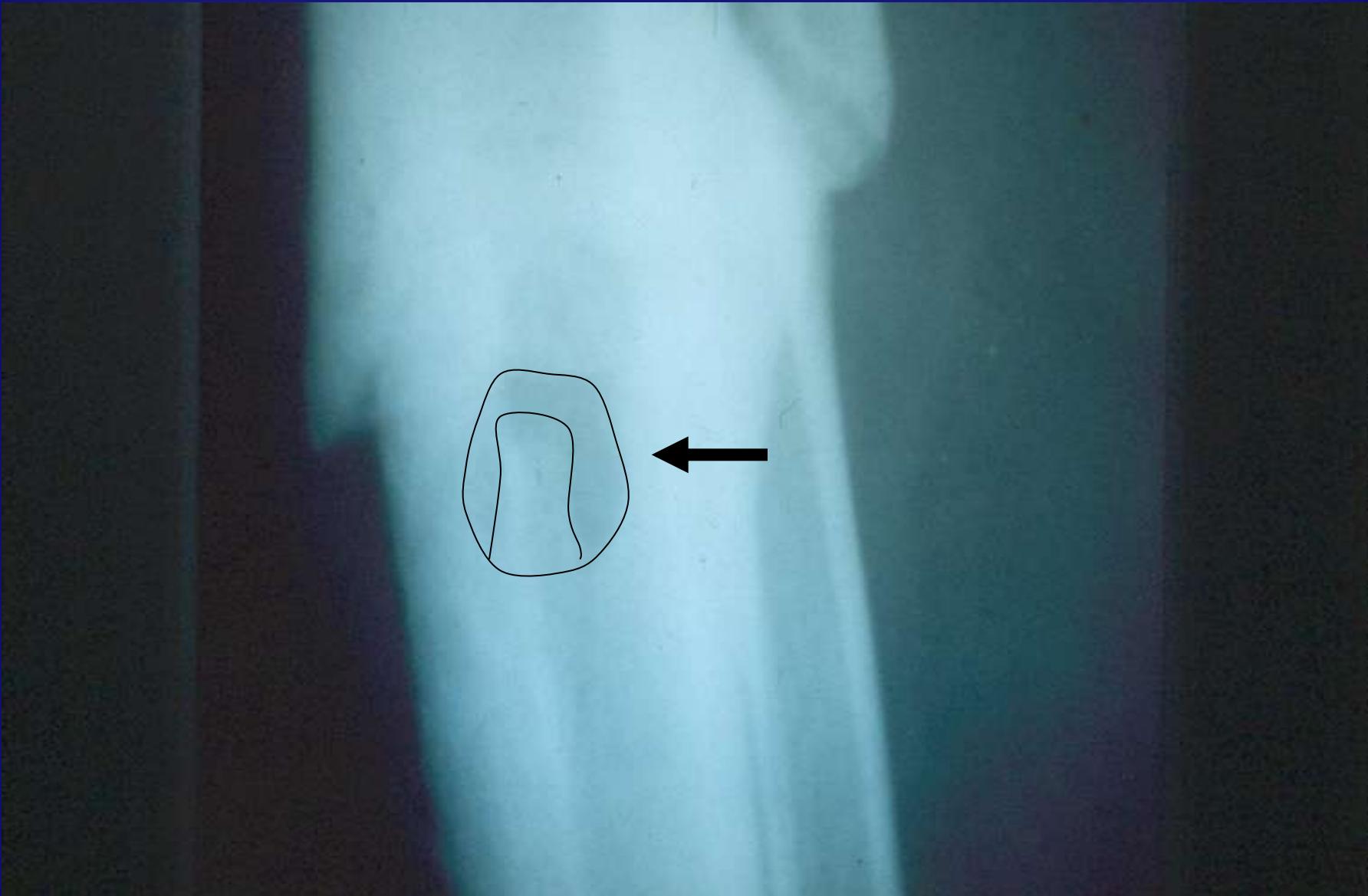
< 15 días
(Micronecrosis)
INFECCIÓN



Osteomielitis
crónica

≥ 15 días
(Macronecrosis)
INFECCIÓN
ISQUEMIA

Osteomielitis crónica - Secuestro



Osteomielitis - Tratamiento

Evolución

Aguda

Subaguda

Crónica

Patogenia

Hematógena

Contigua

Isquémica

Etiología

Cocos +

Bacilos -

Anaerobios

Osteomielitis - Aguda / hematógena

Proceso infeccioso (micronecrosis)

Antibioterapia ± Cirugía

Osteomielitis - Crónica / contigua / isquémica

Infección + isquemia (macronecrosis)

Antibioterapia + Cirugía

Osteomielitis – Duración del tratamiento

$\geq 4 - 6$ semanas

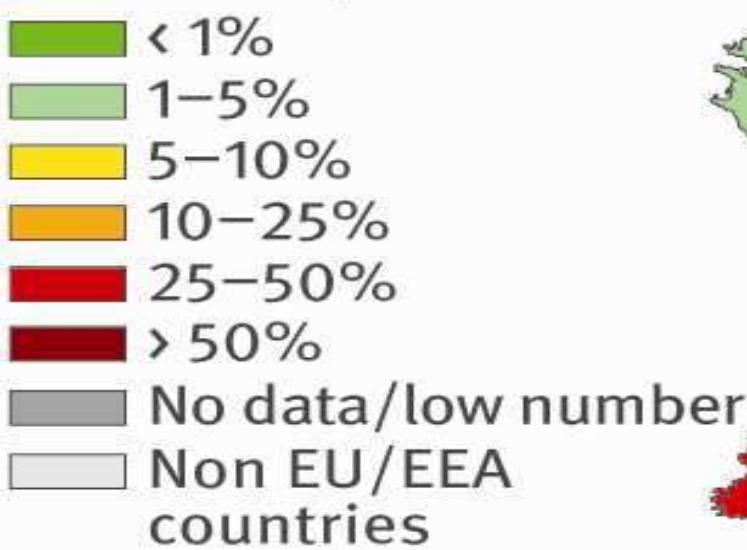
Tiempo revascularización ósea 3-4 semanas

Modelos experimentales¹

Duración < 4 – 6 semanas mayor recaídas

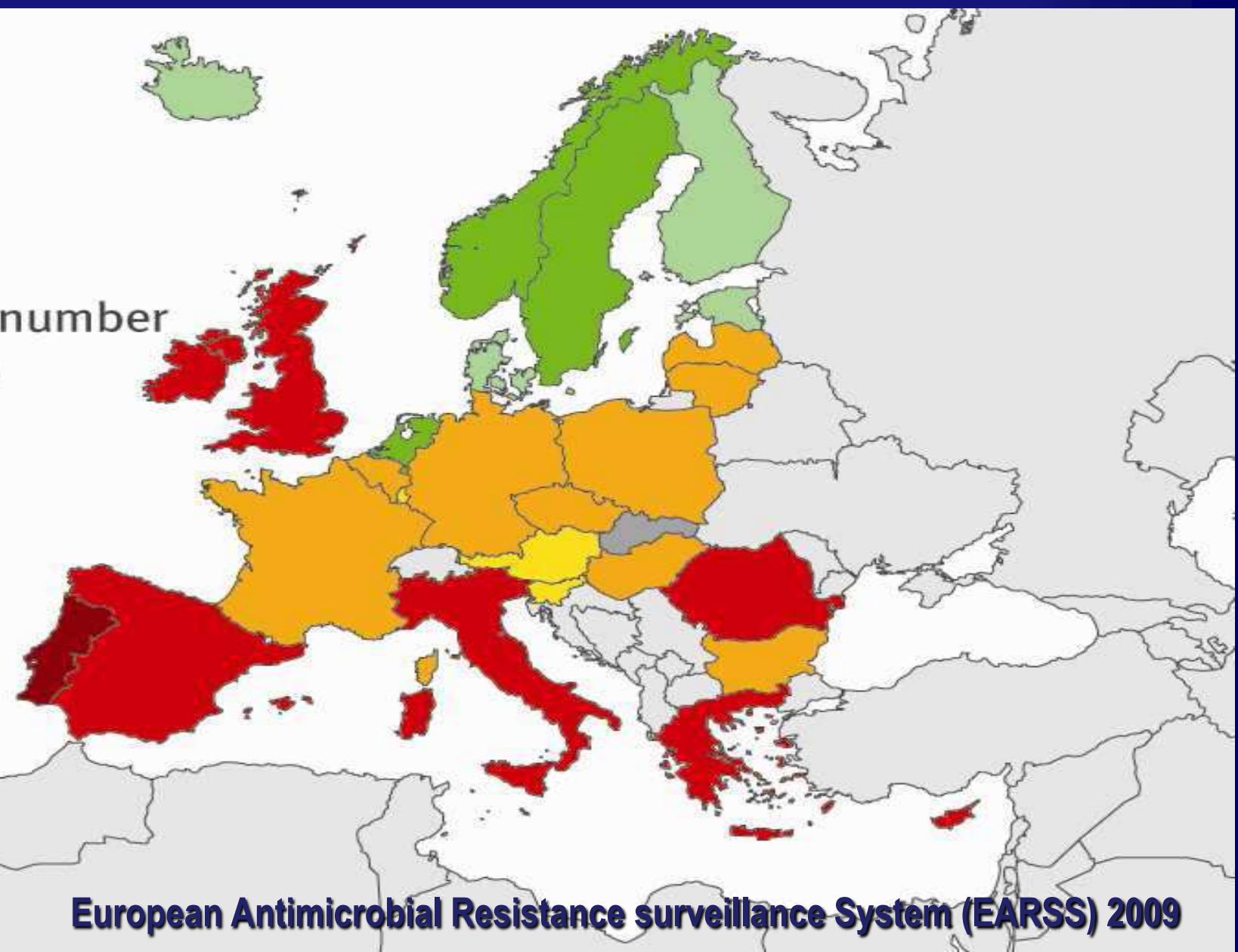
¹Norden CW et al. J Infect Dis.1986;153:956-959

MR *S. aureus* – % in Europa 2009



Non-visible
countries

- Luxembourg (yellow)
- Malta (dark red)



Osteomielitis por *S. aureus* RM – Glucopeptidos

Condición

Vía oral

[Hueso / suero]

Biofilms

Anaerobiosis

Efectividad

Efectos adversos

Vancomicina

–

10-15%

±

±

<60% CMI \geq 1.5

++

¹Graziani AL et al. Antimicrobial Agents Chemother 1988; 32:1320–2

²Sheftel TG et al. Clinical Orthop Rel Res 1985; 198, 231–9

³Wilson APR et al. Journal Antimicrob Chemother 1988; 21:201–12

⁴Grüneberg RN. Drugs 1997; 54, Suppl. 6, 29–38.

⁵Darley ESR et al. J Antimicrob Chemother 2004; 53:928-35

⁶Soriano A et al. Clin Infect Dis 2008; 46:193-200

Infec implantes por SARM – Nuevos antibióticos

	Daptomicina	Linezolid
Actividad bactericida [Ósea / sérica]	+++ 90-100%*	+ / - 60%
Biopelículas	+++	+++
Fase vegetativa	++	+
Experiencia clínica	+	+++
Toxicidad	- / +	- / + +
Vía administración	iv	iv / po

*De fracción plasmática libre

Osteomielitis – Nuevos antibióticos SARM

	Linezolid	Daptomicina
<i>Staphylococcus</i> RM	+	+
Biopelículas	+	+
Iv	+	+
Biodisponibilidad [Hueso/suero]	100%	-
	60%	?

Linezolid - Osteomielitis

	N	Seguimiento (Meses)	Curación (%)
Rayner CR ¹	22	6.5	18 (82)
Aneziokoro CO ²	20	36	11 (55)
Howden BP ³	7	4.5	4 (57)
Razonable RR ⁴	14	6.5	8 (57)
Rao N ⁵	11	26	11 (100)
Senneville E ⁶	29	15	22 (76)
Rao N ⁷	25	24.9	17 (68)
Total	128		91 (71)

¹Rayner CR et al. Infection 2004; 32:8-14.

²Aneziokoro CO et al. J Chemother 2005; 17:643-50.

³Howden BP et al. Clin Infect Dis 2004; 38:521-8.

⁴Razonable RR et al. Mayo Clin Proc 2004; 79:1137-44.

⁵Rao N et al. Clin Orthop Relat Res 2004; 427: 67-71.

⁶Senneville E et al. Clin Ther 2006; 28:1155-63.

⁶Rao N et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59:173-9.

Daptomicina - Osteomielitis

	N	Seguimiento (Meses)	Curación (%)
Antony SJ ¹	16	8-12	16 (100)
Finney MS ²	7	?	16 (100)
Holtom PD ³	25	2	19 (76)
Lamp KC ⁴	67	2,5	42 (63)
Lalani T ⁵	9	3	6 (66)
Rao N ⁶ (PJI)	12	8-13	6 (50)
Total	136		105 (77)

¹Antony SJ et al. Infect Dis Clin Pract. 2006; 14:144–9.

²Finney MS et al. Curr Med Res Opin. 2005; 21:1923-26.

³Holtom PD et al. Clin Orthop Rel Res 2007; 461:35-39.

⁴Lamp KC et al. Am J Med 2007; 120: S13-S20.

⁵Lalani T et al. J Antimicrob Agents 2008; 61: 177-82.

⁶Rao N et al. Clin Orthp Relat Res 2006; 451: 34-7.

Osteomielitis – Tratamiento específico

Bacteria

Staphylococcus SM

Staphylococcus RM

Enterobacterias

P. aeruginosa

Antibiótico

Cloxacilina
Clindamcina

Linezolid
Daptomicina
Vancomicina

Ceftriaxona
Levofloxacino
Ertapenem

Cefepima
Piz-tazo
Meropenem

Infecções osteoarticulares - Clasificación

Osteomielitis

Artritis sépticas

Infecções de prótesis



Artritis séptica - Características

“Urgencia médica”

Rápida destrucción articular

Diagnóstico y tratamiento precoces



Artritis séptica – Etiología por edad

< 5 años

S. aureus
Streptococcus spp
H. influenzae tipo b
BGN
N. meningitidis

5-60 años

S. aureus
N. gonorrhoeae
Streptococcus spp

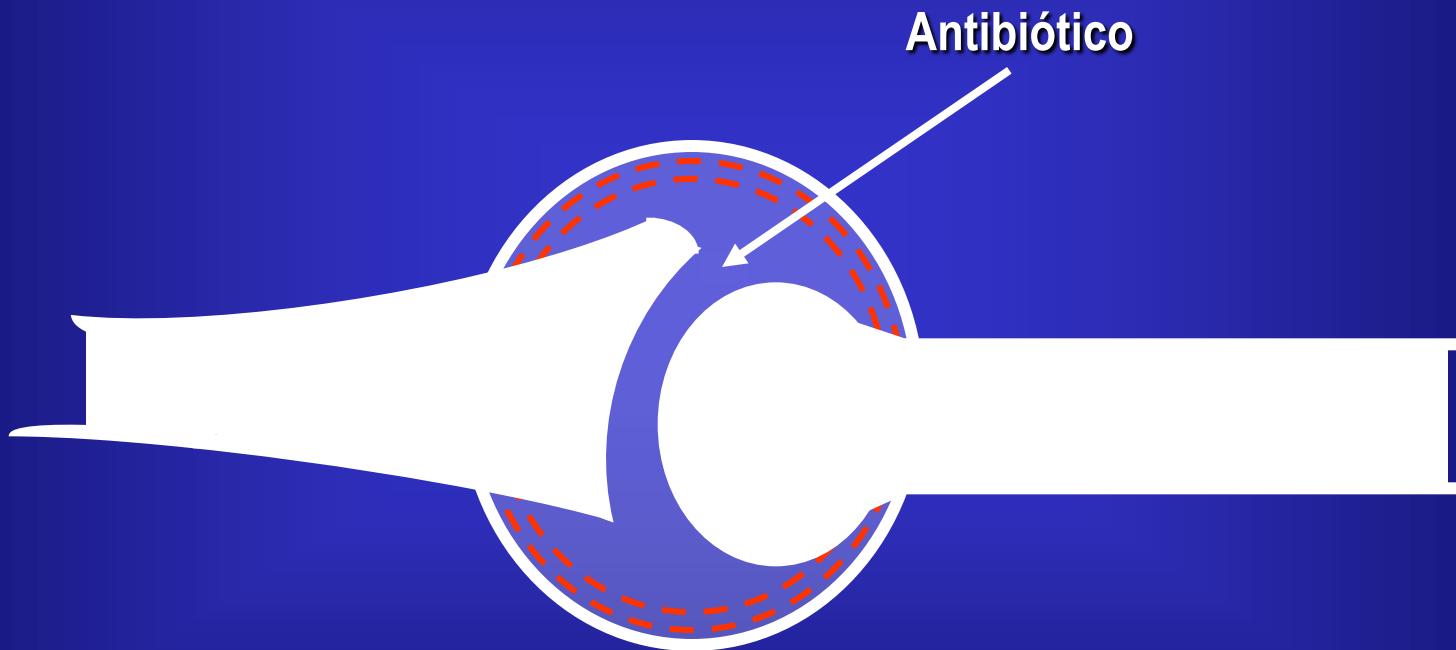
> 60 años*

S. aureus
BGN
Streptococcus spp

* Artropatía previa, inmunodepresión, ADVP

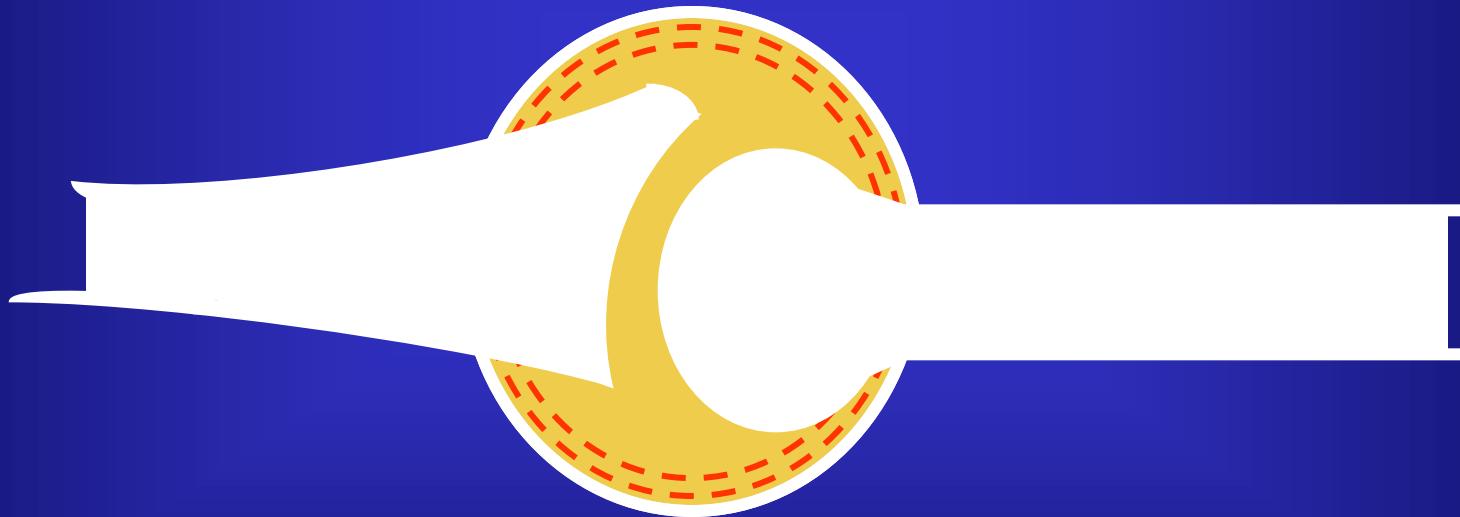
Artritis séptica – Esterilización

Articulación normal



Artritis séptica - Esterilización

pH ácido



[Albúmina]

Artritis séptica – Antibióticos sin Gram o (-)

< 5 años

Amoxicilina-clavulánico

Adulto sin contacto venéreo

Cloxacilina, clindamicina

Adulto con contacto venéreo

Ceftriaxona

> 65 años o inmunodeprimido

Amox-clav

Cloxacilina + cefa 3^a

Cefepima

Piper-tazo

Imipenem

Aminoglucósido

UDVP

Cloxacilina ± gentamicina

Gonococia sistémica

Ceftriaxona

Antecedente mordedura

Amoxicilina-clavulánico

Artritis séptica – Antibióticos según tinción Gram

Cocos (+) cadena



Amoxicilina o cefuroxima

Cocos (+) racimo



Cloxacilina, clindamicina
Line, dapto, vanco

Bacilos (-)



Amox-clav
Cefa 3^a
Levo o cipro
Cefepima
Piper-tazo
Meropenem

Aminoglucósido

Cocos (-)



Ceftriaxona

Infecções osteoarticulares - Clasificación

Osteomielitis

Artritis sépticas

Infecções de prótesis



Infeción prótesis - Etiología

Microorganismo	%
Estafilococos coagulasa negativos (ECN)	22
<i>S. aureus</i>	22
<i>Streptococcus viridans</i>	9
<i>Streptococcus β-hemolíticos</i>	5
<i>Enterococcus</i>	7
Bacilos gramnegativos	25
Anaerobios	10

Infeción prótesis – *Objetivos tratamiento*

Curar infección

Eliminar dolor

Restablecer función con mínimas secuelas

Infección prótesis – *Tratamiento*

- Estrategia
- Elección del antibiótico

Infección prótesis – *Estrategia*

Retirada con o sin reimplante

Curación con mantenimiento

Supresor crónico

Infeción prótesis – *Estrategia*

No bien establecido



Aflojamiento



Tipo de infección



Microorganismo





Infeción prótesis - Clasificación

Aguda

1^{er} mes

Crónica

2º-6º mes

Tardía

7º -12º mes

Durante la cirugía

S. aureus

Streptococcus spp

BGN

Durante la cirugía

S. epidermidis

Hematógena

S. aureus

Streptococcus spp

BGN

S. epidermidis

Mantenimiento

Retirada

¿Mantenimiento?

Infección prótesis – *Retirada con reimplante*

Retirada prótesis
Reimplante 1º tiempo

Retirada prótesis
Reimplante 2º tiempo

Ab local
Prótesis cementada
Ab sistémico > 28 días

Ab sistémico > 28 días
Ausencia de clínica
PCR normalizada
Cultivo (-)

“Gold standard” Curación 80-90%

**Chronic infections in hip arthroplasties:
comparing risk of reinfection following one-stage
and two-stage revision: a systematic review
and meta-analysis**

Lange J et al. Clin Epidemiol 2012

Type revision	n	¹ Risk reinfection (%)
One-stage	375	13,1 (95% CI 10-17%)
Two-stage	929	10,4 (95% CI 8,5-12,7%)

**3 additional reinfections per 100 reimplanted patients
when performing a one-stage versus two-stage revision**

36 studies eligible for inclusion

¹using a random-effects model

Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach

A systematic review of the literature

Jämsen E. Et al. Acta Orthopaedica 2009; 80: 67–77

Type revision	n	¹ Eradication (%)
One-stage	154	73 – 100
Two-stage	926	82 - 100

31 studies eligible for inclusion

¹Followup

Infected prosthesis – *Retention*

Author (year)	Follow-up (year)	Success n (%)
Saleh-Mghir (2010)	5.7	46 / 104 (44)
Cobo (2011)	2	67 / 117 (57)
Gardner (2011)	5	25 / 44 (57)
Westberg (2012)	4	27 / 38 (71)

Saleh-Mghir A et al. J Arthroplast 2010

Cobo J et al. Clin Microbiol Infect 2011

Gardner J et al. Clin Orthop Relat Res 2011

Westberg M et al. Acta Orthop 2012

Treatment Based on the Type of Infected TKA Improves Infection Control

Kim YH et al. Clin Orthop Relat Res 2011; 469:977–984

Retrospectively reviewed of patients with infected TKAs

Type infection	Treatment	Infection control, n (%)
Early	Retention ¹	30 / 32 (94)
Late chronic	Removal	46 / 48 (96)
Acute haematogenous	Retention ¹	6 / 9 (86)

¹Debridement, Replacement PE and antibiotics

Inf estafilocócica – Mantenimiento implante

Duración de
síntomas

Fracaso

p

< 1 mes

16,6% (4/24)

2-6 meses

34,8% (8/23)

> 6 meses

69,2% (9/13)

< 0,05

Infección prótesis – *Tratamiento*

- Estrategia
- Elección del antibiótico

Infección prótesis - Tratamiento

Microorganismo

Implante

Antibiótico

Huésped

S. aureus – Concentración mínima inhibitoria

CMI → X

- Población bacteriana intracelular
- Población bacteriana en biopelículas
- Población bacteriana en fase vegetativa

Infección prótesis – *Elección del antibiótico*

Actividad *in vitro*

Modelos experimentales

Experiencia clínica

Infección prótesis – *Elección del antibiótico*

Actividad *in vitro*

Modelos experimentales

Experiencia clínica

Antibiotics - *Rates of diffusion through alginate*

Drug	Diffusion rate (%) ^a	
	1% alginate	2% alginate
Levofloxacin	60.43 ± 2.29	37.07 ± 0.31
Ciprofloxacin	60.30 ± 7.02	24.07 ± 4.45
Gentamicin	<14.9	<14.9
Ceftazidime	80.83 ± 5.69	75.47 ± 0.06

Linezolid - *biofilm*

Catéter venoso central de poliuretano
S. epidermidis ATCC 35984
Biofilm ($4,6 \times 10^8$ UFC/coupon)

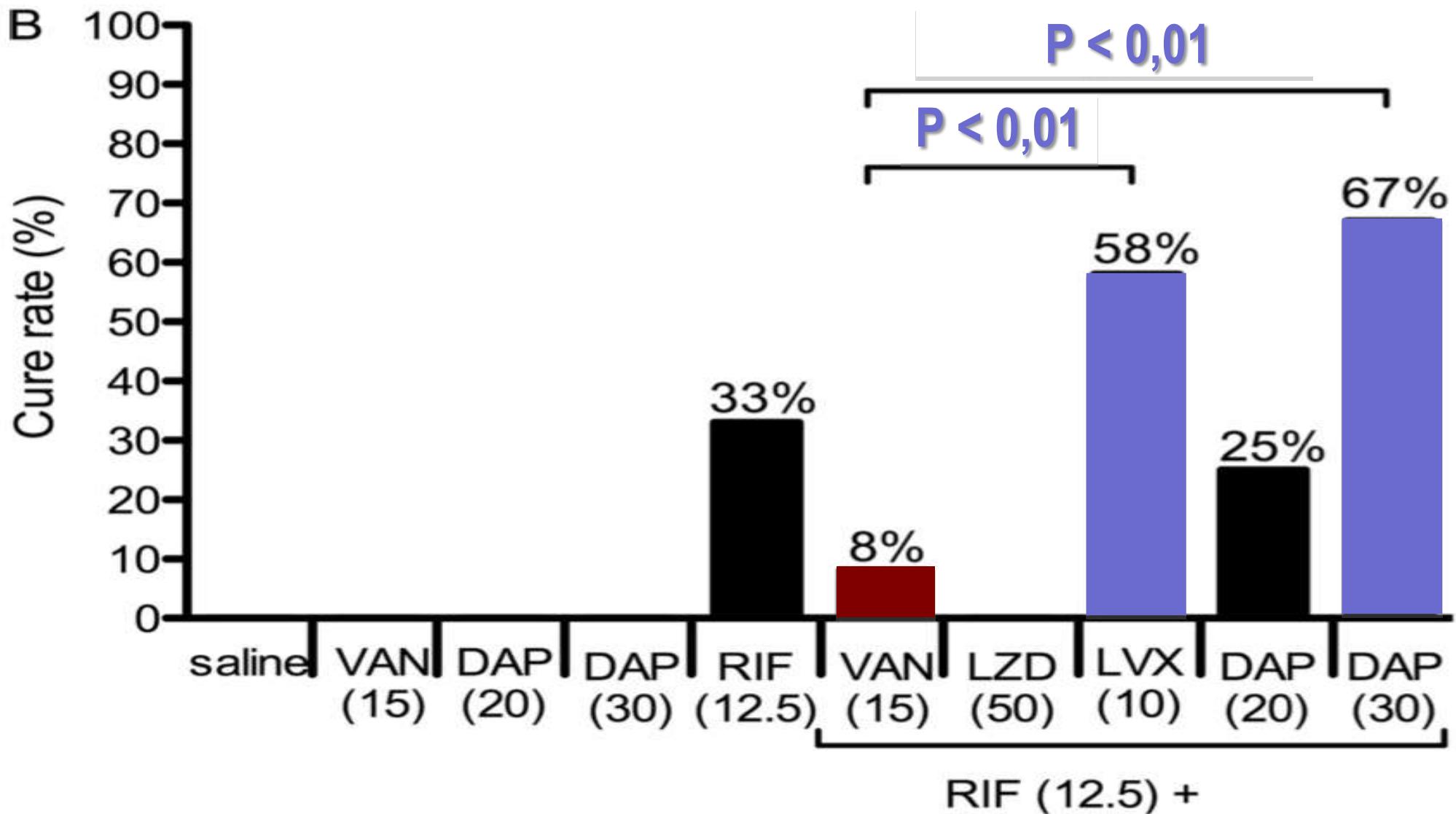
UFC / Tiempo de exposición

	24 h	72 h	168 h	240 h	14 d
<i>S. fisiológico</i>					$2,5 \times 10^7$
Vancomicina	$2,5 \times 10^7$	$4,3 \times 10^6$	$1,4 \times 10^5$	-	
Gentamicina	$2,7 \times 10^7$	$3,7 \times 10^6$	$8,4 \times 10^6$	$6,5 \times 10^6$	
Linezolid	$7,1 \times 10^5$	-	-	-	

Linezolid – biofilm – modelo PK *in vitro*

Antibiótico	Reducción bacteriana ($\log_{10} \pm DS$)			
	SASM	SARM	ECN	GISA
Linezolid	$4,5 \pm 0,6$	$3 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,26$	$1,7 \pm 0,43$
Q/D	$3,2 \pm 0,79$	0	0	$0,9 \pm 0,13$
Vancomicina	$0,7 \pm 0,13$	$0,7 \pm 0,09$	0	0
Teicoplanina	$0,7 \pm 0,32$	$0,6 \pm 0,11$	0	$0,4 \pm 0,3$
Ciprofloxacino	$6 \pm 1,5$	$7 \pm 1,3$	0	0

Daptomicina – *Implant-associated infection by MRSA*



Daptomicina – Rabbit PJI by MRSA

TABLE 1. Effects of antibiotic treatment on experimental MRSA prosthetic knee infection in rabbits

Treatment ^a	No. of rabbits with sterile bone/total	Log ₁₀ CFU/g of bone (mean ± SD)	No. of rabbits with daptomycin mutant strain/no. infected
None	0/9	5.93 ± 1.15	2/9
Daptomycin	2/12	4.23 ± 1.44 ^b	6/10 ^c
Vancomycin	0/12	4.63 ± 1.08 ^b	3/12
Daptomycin + rifampin	11/11	1.47 ± 0.04 ^{d,e}	
Vancomycin + rifampin	6/8	1.50 ± 0.12 ^d	0/2 ^d

Infected prosthesis – *Choice of antibiotic*

Actividad *in vitro*

Modelos experimentales

Experiencia clínica

Staphylococcus spp.

Infected prosthesis *Staphylococcus* – Fquinolones¹

Author (year)	FQ	Duration (months)	Followup (year)	Success n (%)
Drancourt (1993)	Ofl+Rif	3-6	> 6	9/15 (60)
Zimmerli (1998)	Cipr+Rif	3-6	> 2	12/12 (100)
	Cipr		> 2	6/12 (50)
Barberán (2006)	Levo+Rif	3-9	> 2	21/60 (65)
San Juan (2010)	Moxi	> 2	> 2	15/20 (71)

¹Retention

Drancourt M et al. AAC 1993
Zimmerli W et al. JAMA 1998
Barberán J et al. AJM 2006
San Juan R et al. AAC 2010

Infected prosthesis *Staphylococcus* – Cotri & Fusid¹

Author (year)	Ab	Duration (months)	Followup (year)	Success n (%)
Stein (1998)	Cotri	6-9	> 2	17/28 (60)
Drancourt (1997)	Fusid+Rif	6-9	> 1	11/20 (55)
	Oflo+Rif	6-9	> 1	11/22 (50)

¹Retention

Stein A et al. AAC 1998
Drancourt M et al. JAC 2007

Infección de prótesis - SARM

TABLE 2. Multivariate Analysis of Treatment Failure in *Staphylococcus aureus* Prosthetic Joint Infections

Variable	Hazard Ratio	p Value (95% confidence interval)
MRSA	9.2	0.0012 (2.40–35.46)
TKA PJI	5.8	0.0100 (1.52–22.19)
Retention of joint hardware	4.2	0.014 (1.33–12.97)

The presence of MRSA in periprosthetic tissue culture, having a TKA as the site of infection, and retention of joint hardware were independently associated with treatment failure; MRSA = methicillin-resistant *S. aureus*; PJI = prosthetic joint infection

Infected prosthesis *Staphylococcus* – Linezolid

Author (year)	Ab	Duration (months)	Followup (year)	Success n (%)
Rao (2007)	Line	5	2	16/16 (100)
Razonable (2004)	Line	5	< 1	4/4 (100)
Bassetti (2005)	Line	2	1	16/20 (80)
Soriano A (2007)	Line+Rif	2	> 1	13/16 (75)
Gómez J (2011)	Line+Rif	> 2	2	34/49 (69)
Cobo J (2013)	Line	> 1,5	?	19/25 (86)

Rao N et al. DMID 2007

Razonable RR et al. MCP 2004

Bassetti M et al. JAC 2005

Soriano A et al. EJCMID 2007

Gómez J et al. AAC 2011

Cobo J et al. DMIDI 2013

Infección prótesis – linezolid

	Aguda (N= 24)		Crónica (N= 61)	
	Valor	Curación	Valor	Curación
Rodilla	10	8 (80)	25	15 (60)
Cadera	8	6 (75)	24	13 (54)
ECN RM/SM	11 / -	10 (90,9) / -	33 / 2	24 (72,7) / 2(100)
SA RM/SM	3 / 4	1 (33) / 3 (75)	6 / 2	2 (33) / 2 (100)
Duración media tto	47 (17-140)		60 (20-300)	
Retirada implante	6	6 (100)	26	24 (92,3)
Line / Line + rifam	4 / 2	4 (100) / 2 (100)	20 / 6	18 (90) / 6 (100)
Retención implante	18	13 (72,2)	35	15 (42,8)
Line / Line + rifam	10 / 8	6 (60) / 7(87,5)	20 / 15	8 (40) / 7(46,6)

Linezolid Infección prótesis – Efectos adversos

Efecto adverso	Casos N (%)	Media de días
Gastrointestinal	11 (12,9)	8
Candidiasis mucosa	7 (8,2)	15
Trombocitopenia	4 (4,7)	27,5
Anemia	5 (5,8)	80
Neuropatía	-	-

Infected prosthesis *Staphylococcus* – *Line* vs *cotri*

	RLC patients, n (%) (n = 28)	RCC patients, n (%) (n = 28)	p-value
No device	9/11 (82)	9/10 (90)	1.00
Removed/exchanged device	12/13 (92)	7/10 (70)	0.28
One-stage exchange	2/3 (67)	0	–
Two-stage exchange	3/3 (100)	4/5 ^b (80)	1.00
Permanent removal	7/7 (100)	3/5 (60)	0.15
Retained device	4/4 (100)	6/8 ^c (75)	0.52

Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with knee and hip periprosthetic joint infections

Pablo S. Corona Pérez-Cardona^{1*}, Victor Barro Ojeda¹, Dolors Rodriguez Pardo², Carlos Pigrau Serrallach², Ernesto Guerra Farfán¹, Carles Amat Mateu¹ and Xavier Flores Sanchez¹

J Antimicrib chemother 2012

Objectives: To investigate the clinical efficacy and safety of daptomycin in the treatment of hip and knee periprosthetic joint infections (PJIs).

Methods: We completed a retrospective review of all patients in our institution ($n=20$) who were treated with daptomycin for hip or knee PJI, over the 36 month period from January 2008 until December 2010.

Results: Infection types included eight cases with acute infections, nine cases of chronic infection and three cases of positive intraoperative cultures. Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* was the most frequent microorganism found in surgical cultures (40%). Our patients, on average, received daptomycin as salvage therapy at a dose of 6.6 mg/kg/day for 44.9 days. The overall success rate was 78.6% after a median follow-up period of 20 months. In the subgroup of patients with acute PJIs, treatment with daptomycin, debridement and implant retention was successful in all cases. We found two cases of severe side effects (one case of acute renal failure due to massive rhabdomyolysis and one of eosinophilic pneumonia) and two cases of asymptomatic transient creatine phosphokinase (CPK) level elevation.

Randomized Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Daptomycin versus Standard-of-Care Therapy for Management of Patients with Osteomyelitis Associated with Prosthetic Devices Undergoing Two-Stage Revision Arthroplasty

Outcome	No. with response/no. treated with daptomycin (%)		No. with response/ no. treated with comparator (%) ¹
	6 mg/kg	8 mg/kg	
Clinical response (overall)			
Success	14/24 (58.3)	14/23 (60.9)	8/21 (38.1)
Failure	9/24 (37.5)	7/23 (30.4)	11/21 (52.4)
Nonevaluable	1/24 (4.2)	2/23 (8.7)	2/21 (9.5)

¹Vanco, teico or semisynthetic peni

Byren I et al. AAC 2012; 56:5626-32

Tratamiento infec prótesis articular – *S. aureus*

SASM

Cloxacilina (5-7 días)

Levo + rifamp

Linezolid ± rifampicina

Cotri o clinda + rifam

SARM

Dapto + rifam (5-7 días)

Linezolid ± rifampicina

Cotri o clinda + rifam

Bacilos gramnegativos

Infección de prótesis - *antibióticos*

Infecciones por BGN



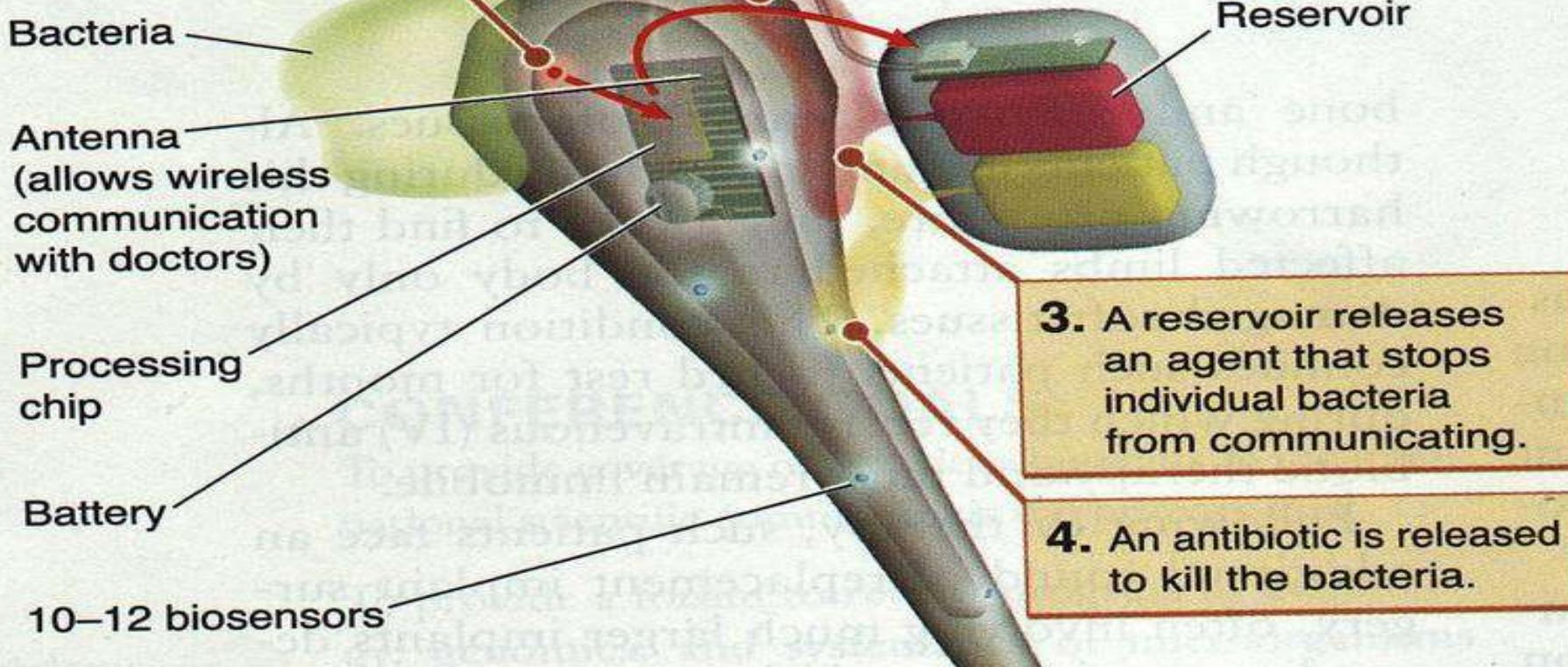
Infected prosthesis GNB – Treatment¹

Author (year)	Ab	Duration (months)	Followup (year)	Success n (%)
Brouqui (1995)	Cefta iv/Cipro or	7	2	4/5 (80)
Aboltins (2011)	BL iv/Cipro or	12	2	14/16 (94)
Martinez (2009)	BL iv/FQ or	2	< 2	35/47 (74)
Jaen (2012)	BL iv/FQ or	2	> 1	35/47 (74))

¹Retention

Brouqui P et al. AAC 1995
Aboltins CA et al. CMI 2011
Martinez Pastor JC et al. AAC 2009
Jaen N et al. REQ 2012

1. Tiny sensors send an alert when they detect bacteria, before the bacteria have a chance to attach to the implant.



2. The processing chip identifies the bacteria and sends instructions to treat the infection.

3. A reservoir releases an agent that stops individual bacteria from communicating.

4. An antibiotic is released to kill the bacteria.

(conceptual illustration, not to scale)

**¡Muchas gracias
por su atención!**