

VIII Jornada **grupo GEIO**

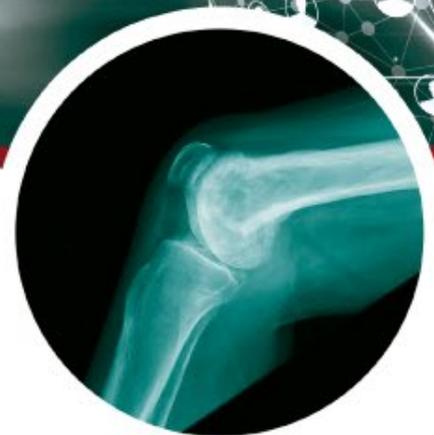
GRUPO DE ESTUDIO DE INFECCIONES OSTEOARTICULARES

2023

NUEVOS RETOS EN INFECCIÓN OSTEOARTICULAR (IOA)

**Tratamiento de infecciones
osteoarticulares por bacilos Gram
negativos multirresistentes**

A propósito de un caso



Madrid
GEIO • SEIMC

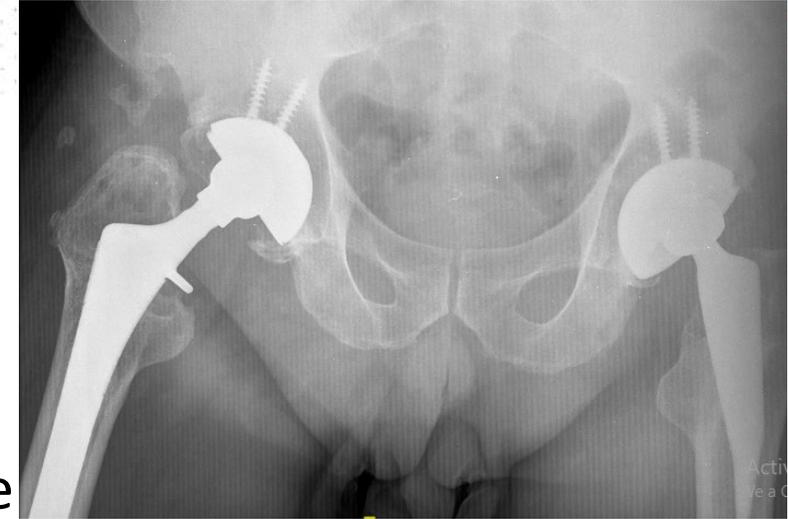
Joan Gómez Junyent

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital del Mar

El caso clínico – 9 de marzo de 2020...

- Varón de 53 años, no alergias medicamentosas conocidas, exfumador.
- HTA, DM II – HbA1C 6% diciembre 2019, DLP
- Infección crónica por VIH, diagnóstico en 1992
 - Tratamiento anti-retroviral con buena adherencia
 - Diciembre 2019 → CD4 585 células/ μ L, CV indetectable
- Prótesis total de cadera bilateral por necrosis avascular de cabeza de fémur, implantadas en el año 2000
- Fractura de fémur derecho a los 20 años → Osteosíntesis fémur distal con placa y tornillos



2023

El caso clínico

- 7 marzo 2020 → Urgencias por dolor cadera derecha, no signos de infección → Medicación IM
- 9 marzo 2020
 - Celulitis muslo derecho, dolor muy importante
 - Obnubilación, taquipnea, malestar general
 - Signos clínicos y hallazgos analíticos compatibles con **sepsis grave**
 - TC muslo

“Colección con burbujas de aire a nivel muscular/fascial en tercio proximal, que se extiende proximalmente, anterior a la cadera y con extensión a psoas-iliaco con colección en este ultimo a nivel pélvico”



Desbridamiento
quirúrgico urgente

CIOP (+ HC) → *Staphylococcus aureus*
(S a meticilina)

El caso clínico

UCI



Desbridamientos quirúrgicos múltiples
Miosectomías y fasciectomías

Primer tiempo de recambio de prótesis de cadera derecha
(Espaciador V-G)

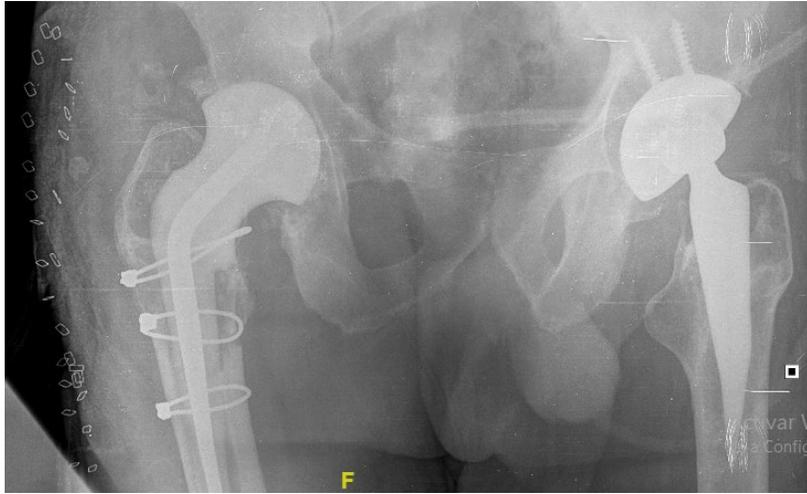
- Extracción dificultosa
- Osteotomías
- Fractura diafisaria intra-IQ
 - Cerclajes

CLOXACILINA

- Múltiples complicaciones durante este ingreso → Insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria – IOT, desnutrición, anasarca, coagulopatía, úlcera sacra...
- Traslado a UH convencional

2023

El caso clínico



- Tras UCI, evolución inicial correcta pero...
- Problema importante de partes blandas tras los múltiples desbridamientos
 - Dehiscencia a nivel proximal, sin drenaje purulento, pero con cavidad
 - Se intenta terapia de presión negativa
- Se decide nueva cirugía



El caso clínico



20/3

1TR



9/4

Salida
UCI



29/5

Nueva
IQ

- Extracción espaciador, placa, tornillos y cerclajes
- Desbridamiento exhaustivo partes blandas y fresado
- Nuevo espaciador V-G con clavo endomedular y relleno espacio muerto con cemento V-G
- Colgajos musculares para transposición (vasto lateral y glúteo) para cobertura ósea y 3r espacio



INICIO DE
MEROPENEM Y
DAPTOMICINA

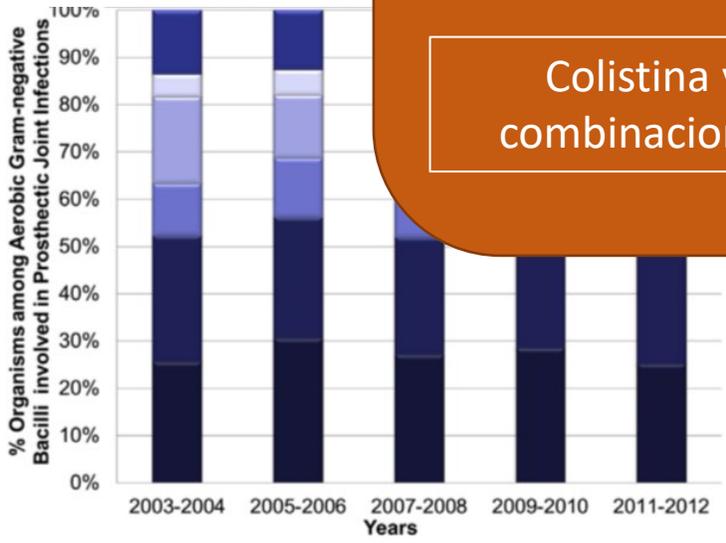
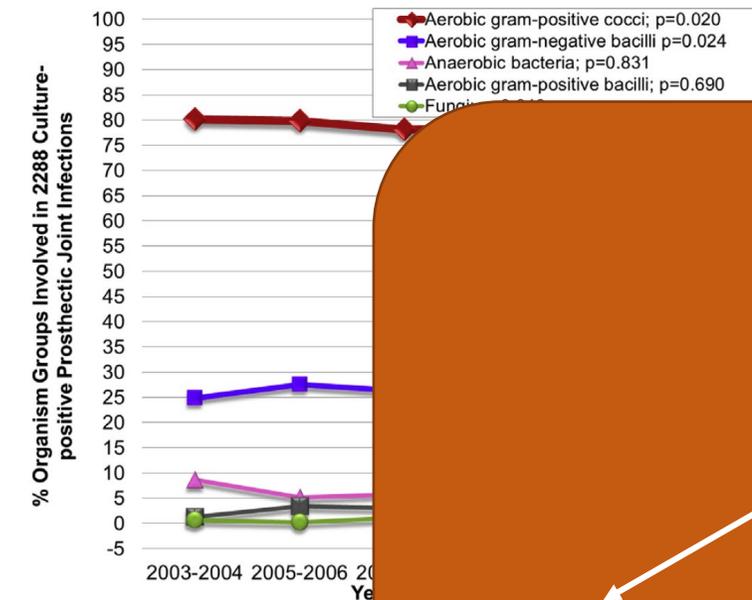
	Pseudomonas aeruginosa Com.: Pseudomonas aeruginosa extremadament resistant	
Amikacina	Sensible	4.0
Aztreonam	Resistent	32.0
Colistina	Sensible	2.0
Ceftazidima	Resistent	8.0
Ciprofloxacina	Resistent	>2.0
Cefepime	Resistent	16.0
Ceftolozane/Tazobactam	Sensible	4.0
Gentamicina	Resistent	>8.0
Imipenem	Resistent	8.0
Meropenem	Resistent	8.0
Piperacil-lina tazobactam	Resistent	>64.0
Tobramicina	Resistent	>8.0

NO CARBAPENEMASA

**¿Cómo tratar estas infecciones por
P. aeruginosa multirresistentes?**

2023

El problema clínico actual – emergencia de multirresistencia



¿Alternativas en este escenario?

Colistina y combinaciones

Optimizar el uso de β-lactámicos

Otras opciones terapéuticas

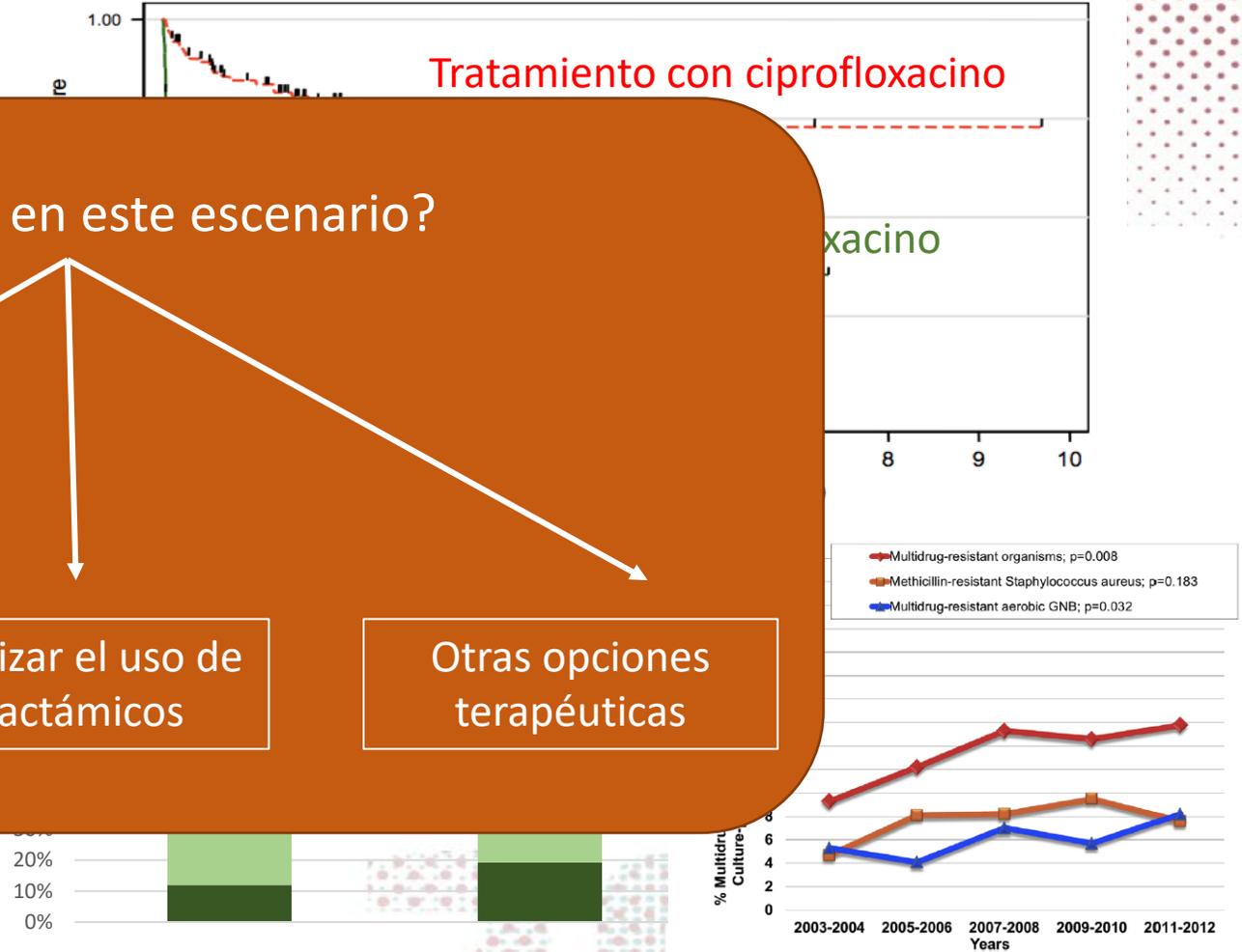
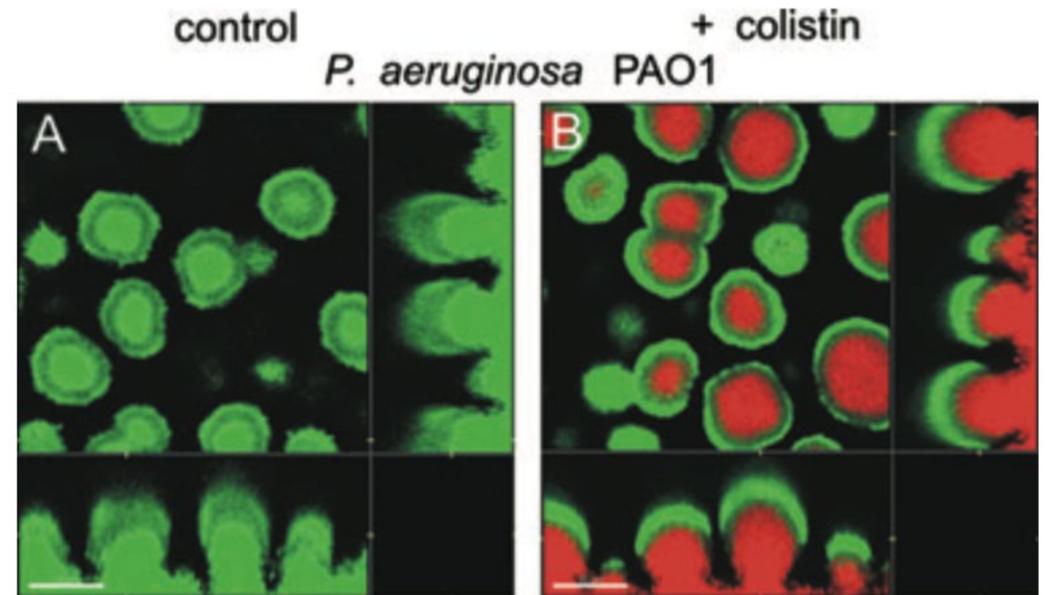
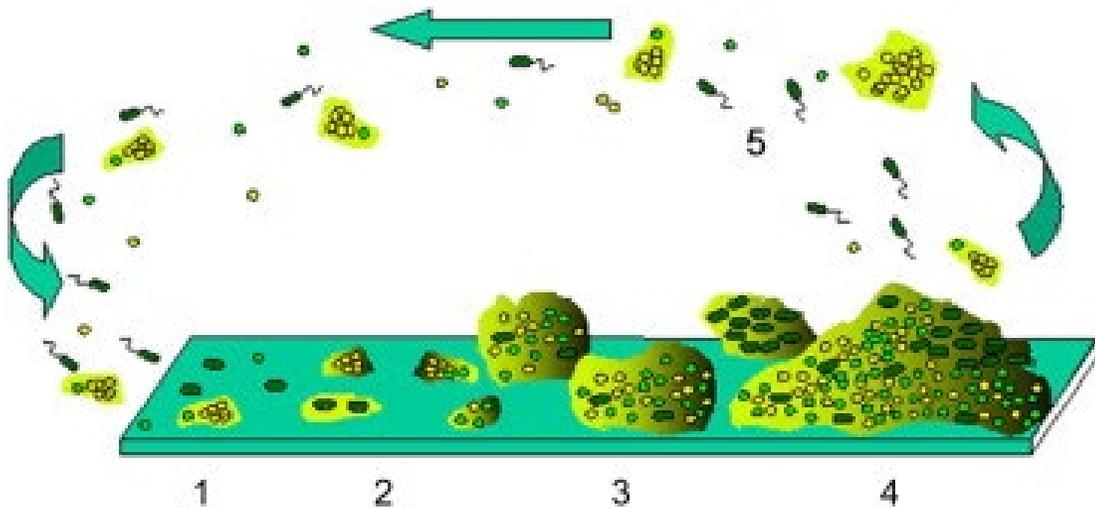


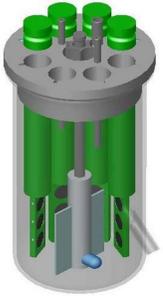
Fig. 2. Trends in the multidrug-resistant organisms involved in prosthetic joint infections. GNB indicates Gram-negative bacilli. p values indicate p for trend from 2003–2004 to 2011–2012.

Colistina y combinaciones

- Antibiótico “antiguo” → Recuperado como opción en contexto de multirresistencia
- Amplio espectro antibiótico, incluyendo *P. aeruginosa*
- Antibiótico concentración dependiente
 - $fAUC/MIC$ es el mejor PK/PD parámetro correlacionado con la eficacia
- Problemas con la dosificación / Nefrotoxicidad
- Heteroresistencia



Colistina y combinaciones



Activity of colistin combined with doripenem at clinically relevant concentrations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* dynamic biofilm model

Jaime Lora-Tamayo^{1,2}, Oscar Murillo², Phillip J. Bergen³, Roger L. Nation¹, Anima Poudyal¹, Xianling Luo¹, Heidi Y. Yu¹, Javier Ariza² and Jian Li^{1*}

Efficacy of ceftolozane/tazobactam, alone and in combination with colistin, against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* biofilm pharmacodynamic model

Joan Gómez-Junyent^a, Eva Benavent^a, Yanik Sierra^b, Cristina El Haj^a, Laura Soldevila^a, Benjamín Torrejón^c, Raul Rigo-Bonnin^d, Fe Tubau^b, Javier Ariza^{a,e}, Oscar Murillo^{a,e,*}

• Resistencia diversa a beta-lactámicos

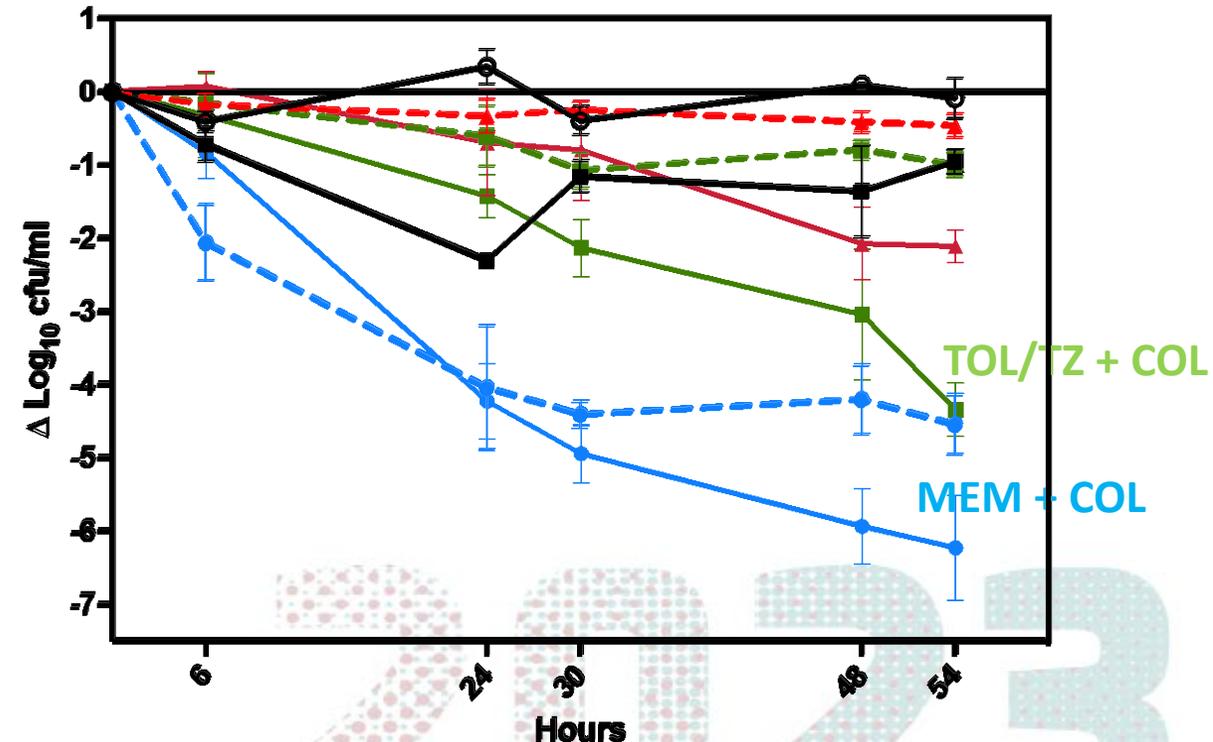
- MDR-HUB1 (ST308): S a meropenem y TOL/TZ; R a ceftazidima
- XDR-HUB2 (ST175): S a TOL/TZ; R a meropenem y ceftazidima
- MDR-HUB3 (ST274): S a meropenem; R a TOL/TZ y ceftazidima

• Mecanismos de resistencia

- Hiperproducción AmpC
- y delección OprD en HUB2

• Todas las cepas sensibles a colistina

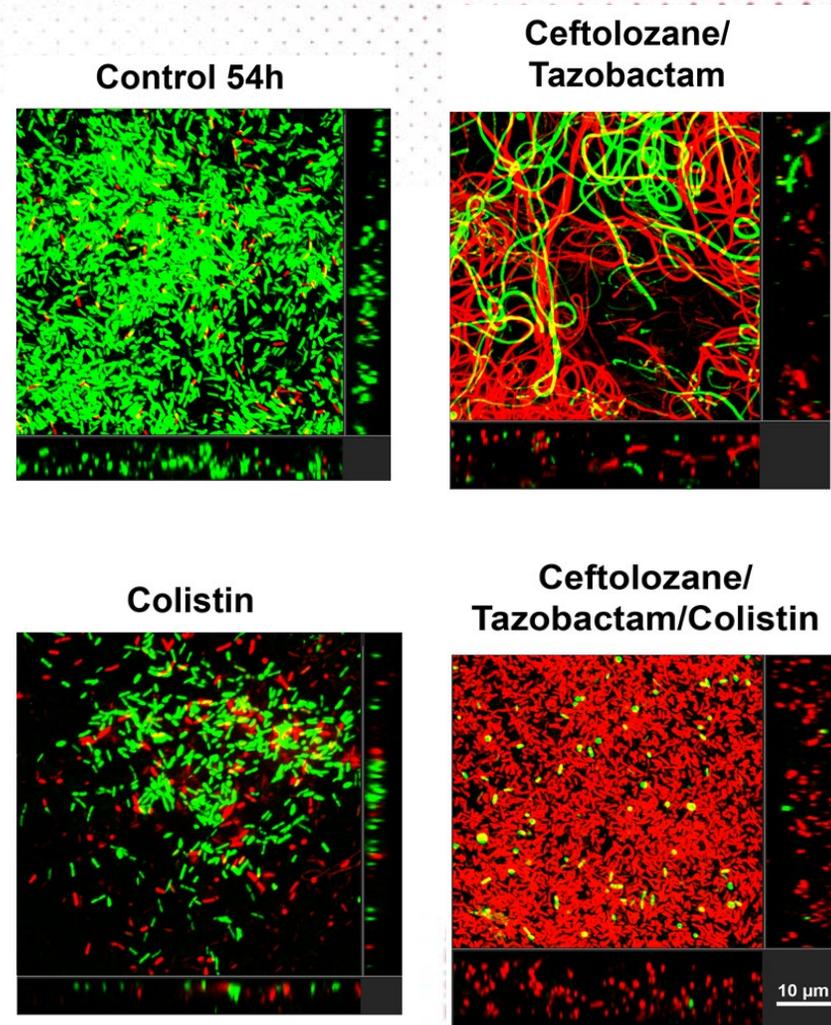
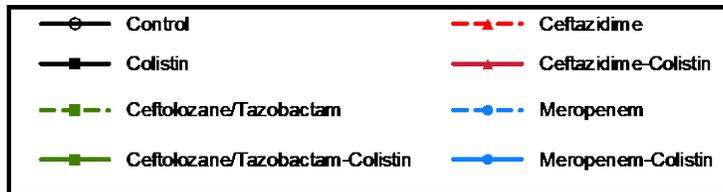
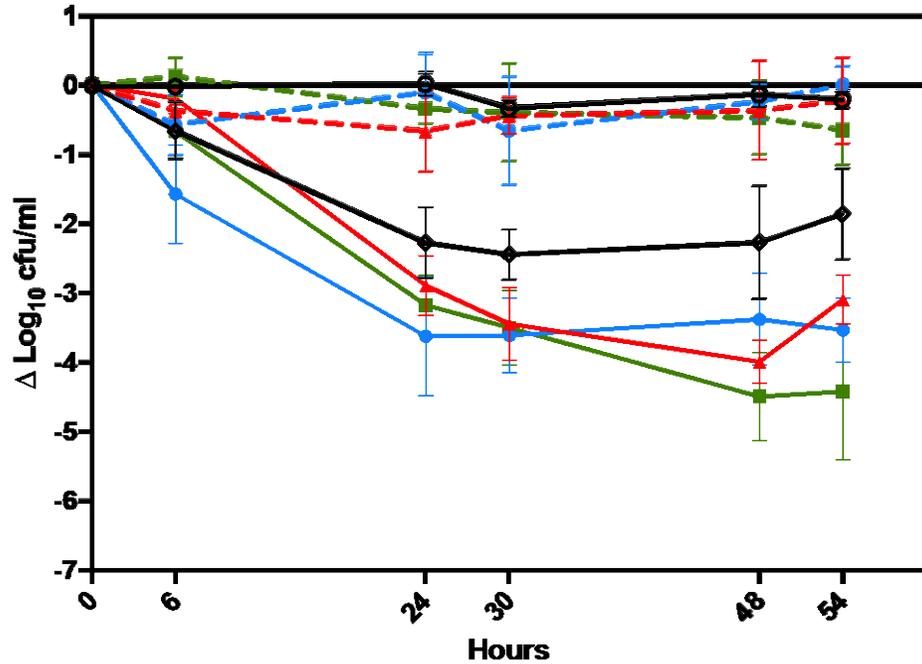
P. aeruginosa HUB1



Colistina y combinaciones

XDR HUB2

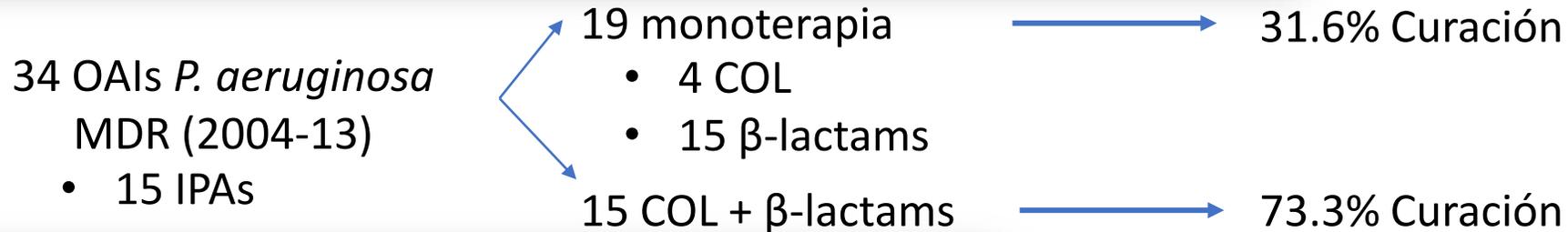
MICs (mg/L): CAZ 32 (R), MEM 16 (R), TOL-TZ 4 (S)



Colistina y combinaciones

Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus β -lactams

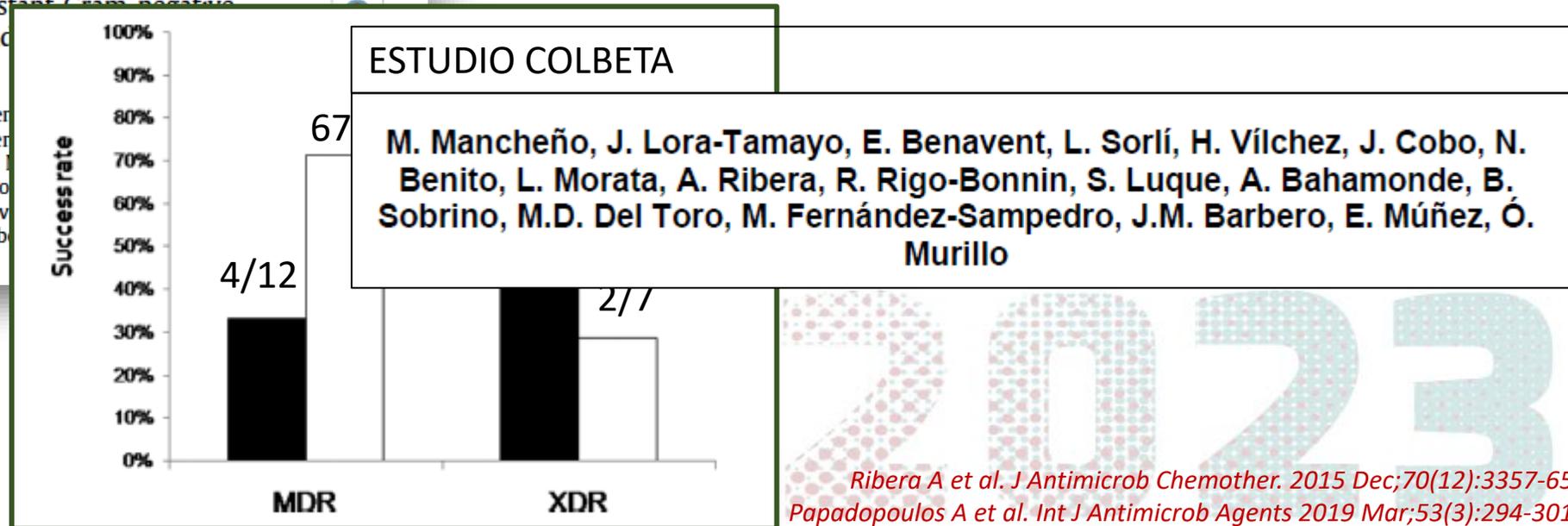
Alba Ribera^{1*}, Eva Benavent¹, Jaime Lora-Tamayo¹, Fe Tubau^{2,3}, Salvador Pedrero⁴,
Xavier Cabo⁴, Javier Ariza¹ and Oscar Murillo¹



Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative prosthetic joint infections: Role of surgery and administration

Antonios Papadopoulos^a, Alba Ribera^b, Andreas F Mavrogenis^c, Mauro José Salles^f, María Dolores del Toro^g, Sophie Nguyen^h, Alejandro Soriano^k, Natividad Benito^l, Sabine Petersdorf^m, Zeliha Kocak Tufan^p, Monica Chan^q, Nuala O'Connell^r, Niko Carlos Pigrau^d, Panayiotis D Megaloikonomos^c, Eric Senneve^s, Panayiotis J Papagelopoulos^c, Efthymia Giannitsioti^{a,*,} on behalf of the International Study Group on Prosthetic Joint Infections (ISGPAJ)

Heterogeneidad de tratamientos, duraciones, etc...



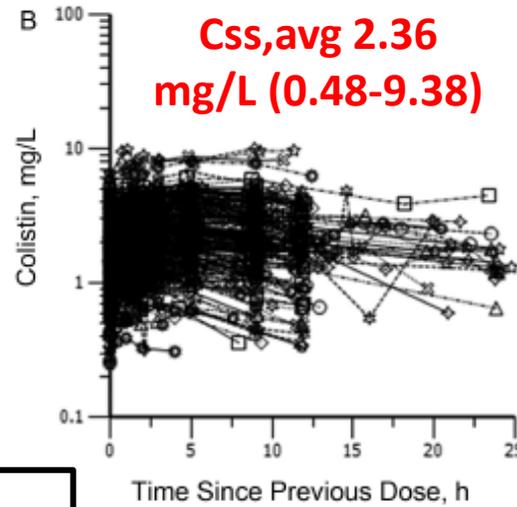
Colistina y combinaciones

¿Dosis de colistina?

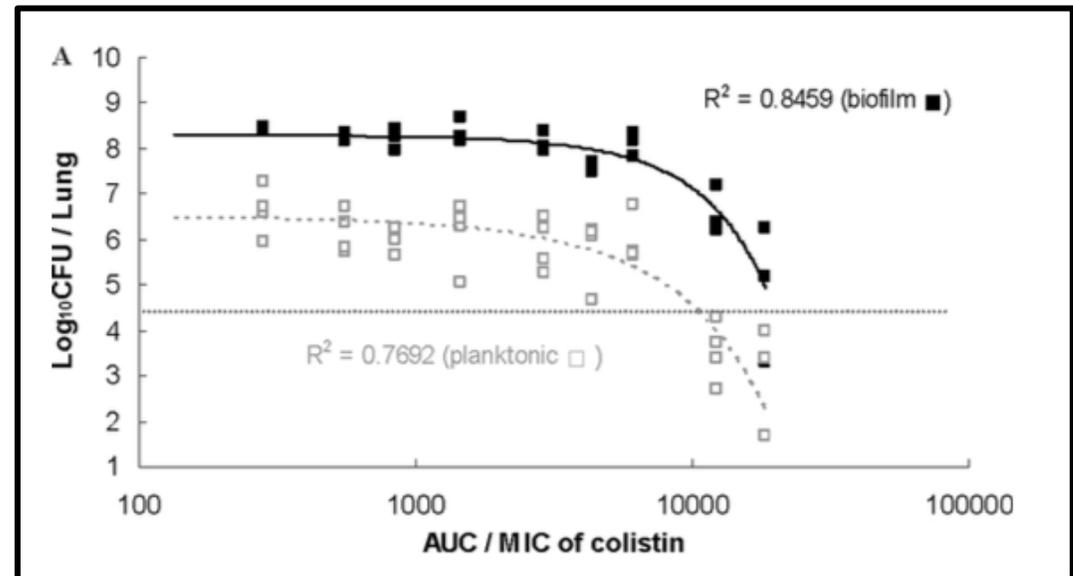
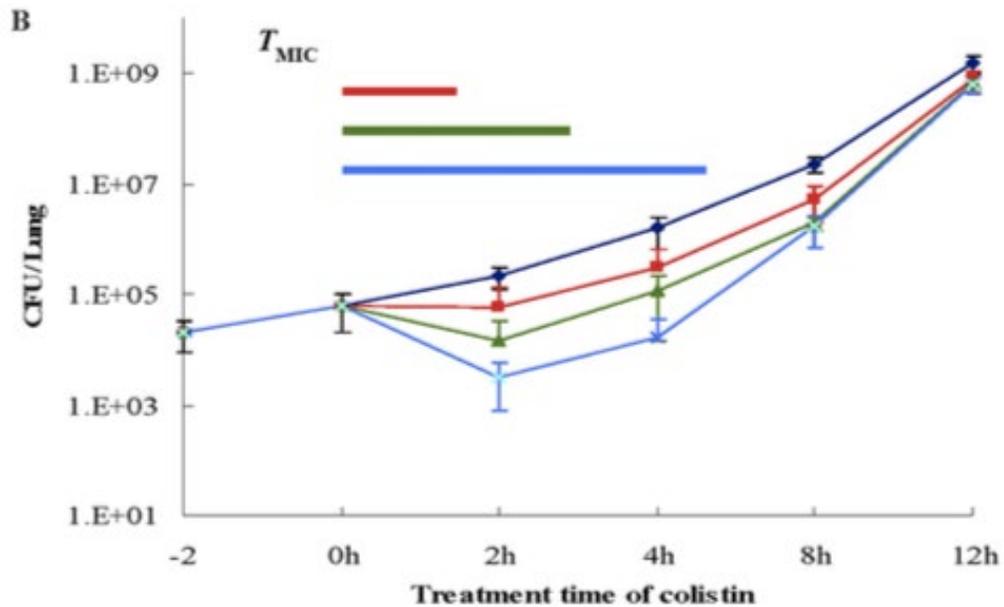


In Vivo Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Colistin and Imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infection

Wang Hengzhuang,^a Hong Wu,^{a,b} Oana Ciofu,^b Zhijun Song,^a and Niels Hoiby^{a,b,c}



Creatinine clearance, mL/min	Dose of Colistimethate for C _{ss,avg} of 2 mg/L ^a	
	CBA, mg/d	Million IU/d
0	130	3.95
5 to <10	145	4.40
10 to <20	160	4.85
20 to <30	175	5.30
30 to <40	195	5.90
40 to <50	220	6.65
50 to <60	245	7.40
60 to <70	275	8.35
70 to <80	300	9.00
80 to <90	340	10.3
≥90	360	10.9



Colistina y combinaciones

¿Dosis de colistina?

32nd ECCMID
Lisbon, Portugal
23–26 April 2022

Characteristics	9 patients
Age, y (median, IQR)	81 (71-85)
Male (n, %)	5 (55.6)
Charlson Comorbidity Index (median, IQR)	4.5 (3.5-5)
Glomerular filtration rate, mL/min (median, IQR)	57.4 (54.8-73.8)

- **Prosthetic joint infection (n=4)** → DAIR (3), Implant removal (1)
- **Osteomyelitis (n=5)**
 - With device (2) → Debridement
 - Without device (3) → Debridement (2), No surgery (1)

Characteristics	Median (IQR)
Duration of therapy (days)	32 (25-45)
Duration of colistin therapy (days)	30 (22-40)
Daily initial CMS dose (MIU)	6 (5-6)
Combination therapy (N, %)	6 (66.6)
Duration of combination therapy (days)	28 (18-37)

36 plasma samples collected →
Median 3 per patient (2-6)

- C_{ss} = 1.7 mg/L (1.2-2.5)
- 40% C_{ss} >2mg/L
- 19.4% C_{ss} <1mg/L

- Samples in sinovial fluid in 2 patients → Similar C_{ss} as in plasma (1.85 – 1.89 mg/L; 1.56 – 1.46 mg/L)
- Dose adjustments in 7/9 patients
 - 17 adjustments: Dose adjusted (6), Dose interval adjusted (1), Both (10)

Optimizar el uso de β -lactámicos

Biofilms and β -lactam activity

J Antimicrob Chemother 1998; **41**: 571–572

P. Gilbert^{a*} and M. R. W. Brown^b

^aSchool of Pharmacy and Pharmaceutical Science, University of Manchester, Manchester M13 9PL;

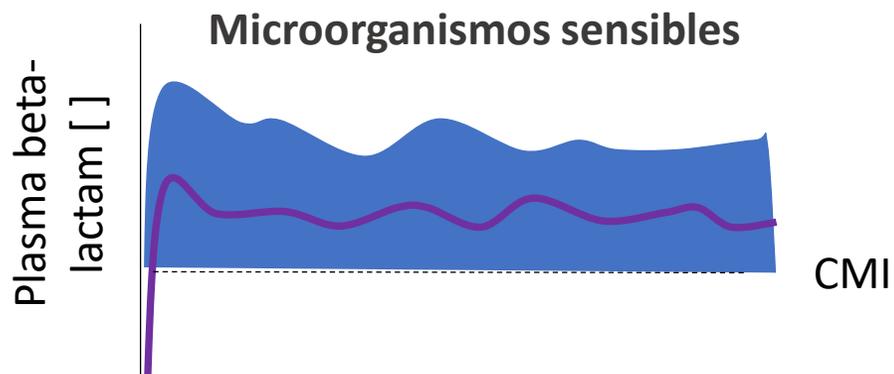
^bSchool of Pharmaceutical and Biological Sciences, Aston University, Birmingham B4 7ET, UK

Actividad tiempo-dependiente

Corta semivida ($t_{1/2}$)

Escaso efecto post-antibiótico

Varias dosis para obtener $T > MIC$



POTENCIALES USOS DE INFUSIÓN CONTINUA / EXTENDIDA DE β -LACTÁMICOS

- Pacientes críticos / graves
- CMI elevadas
- **Infecciones de difícil tratamiento?**

Optimizar el uso de β -lactámicos



In Vivo Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Colistin and Imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infection

Wang Hengzhuang,^a Hong Wu,^{a,b} Oana Ciofu,^b Zhijun Song,^a and Niels Høiby^{a,b,c}

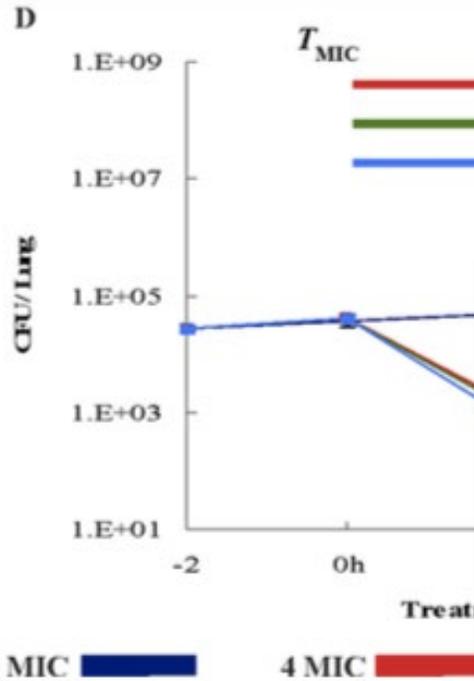
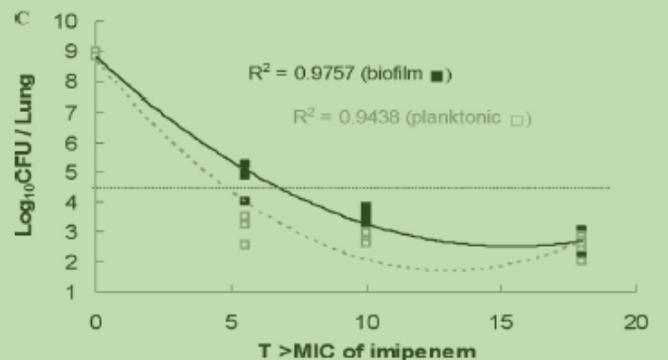
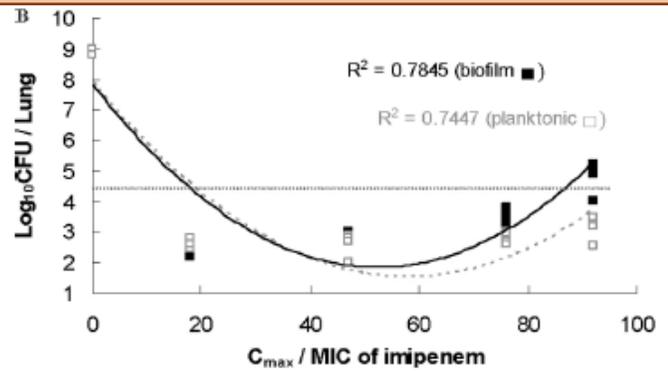
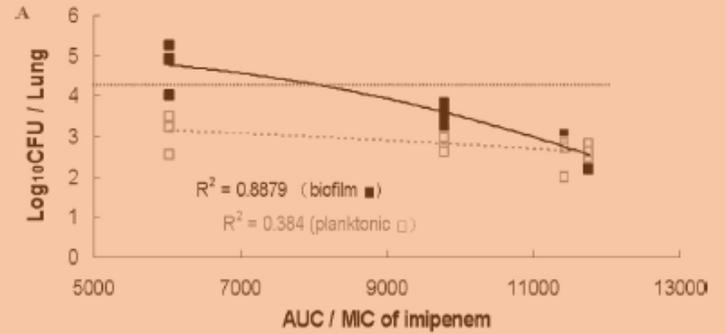


TABLE 4 Target values of colistin (AUC/MIC, MBIC) and imipenem (T_{MIC} , T_{MBIC}) for stasis and 1- and 2- \log_{10} -unit kill against *P. aeruginosa* PAO1 in the lung infection model of neutropenic mice

Kill effect	Target value of antibiotics					
	Planktonic (AUC/MIC)	Biofilms		Planktonic (T_{MIC})	Biofilms	
		AUC/MIC	AUC/MBIC		T_{MIC}	T_{MBIC}
Static	10,020	30,000	3,780	5.5	7.5	3.2
1 \log_{10}	17,820	52,020	11,100	7.5	11	5.2
2 \log_{10}	25,980	61,980	13,080	10	18	8

^a AUC, mg · min/liter.

^b In hours.

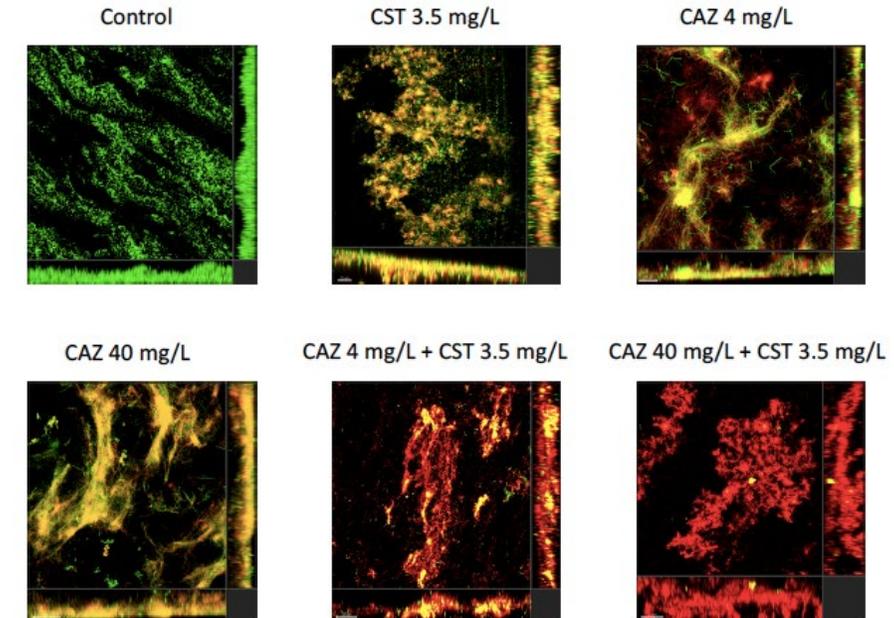
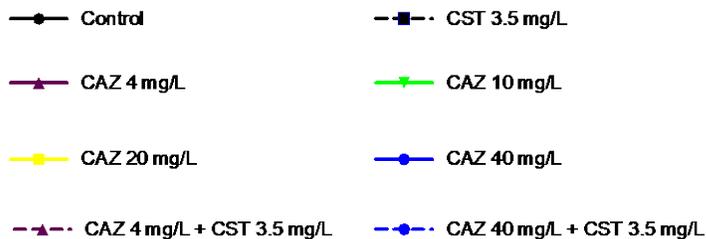
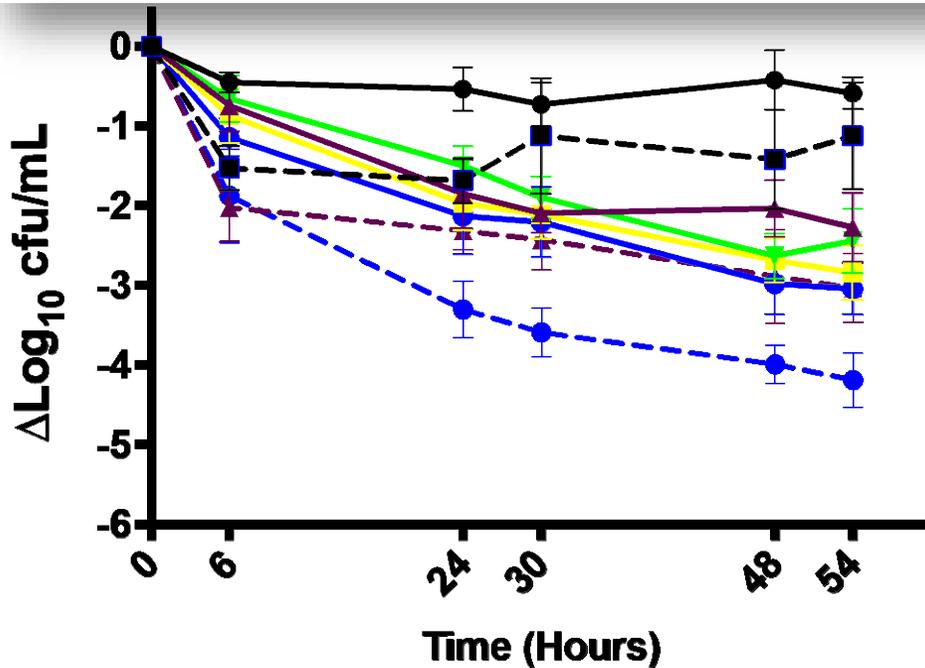
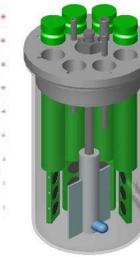


Optimizar el uso de β -lactámicos

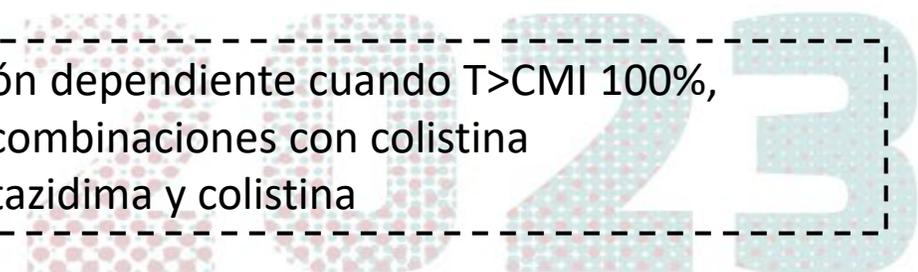
In vitro pharmacokinetics/pharmacodynamics of continuous ceftazidime infusion alone and in combination with colistin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm



Joan Gómez-Junyent^{a,b}, Oscar Murillo^{b,*}, Heidi H. Yu^a, Mohammad A.K. Azad^a, Hasini Wickremasinghe^a, Raul Rigo-Bonnin^c, Eva Benavent^b, Javier Ariza^b, Jian Li^a



- Efecto concentración dependiente cuando $T > CMI$ 100%, especialmente en combinaciones con colistina
- Prevención R a ceftazidima y colistina



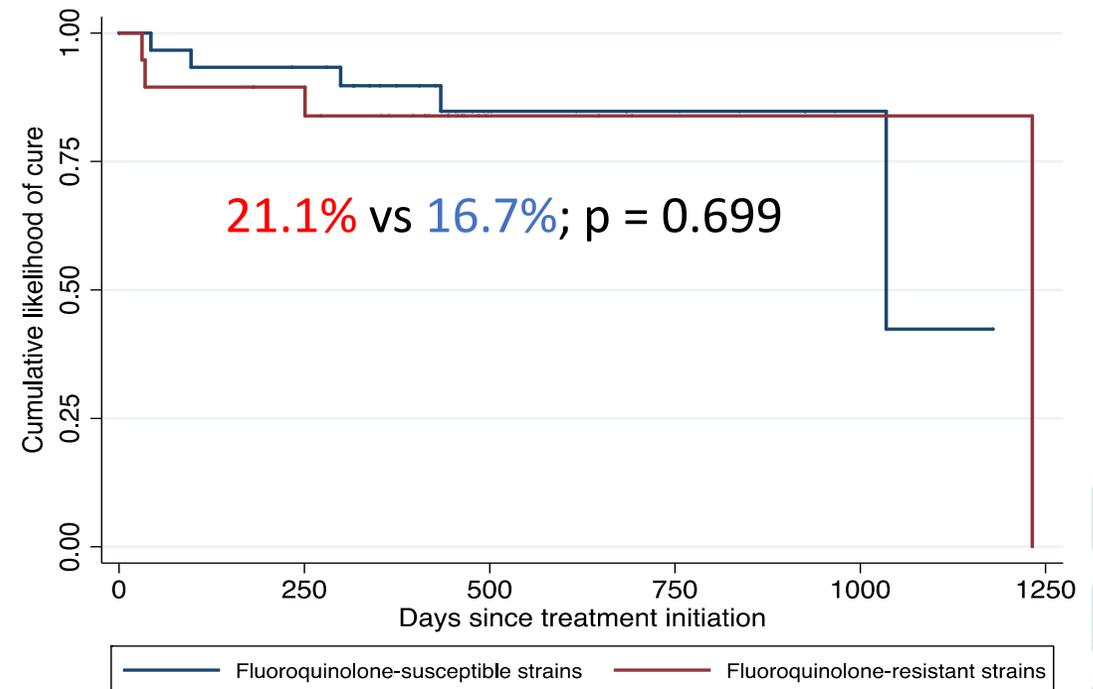
Optimizar el uso de β -lactámicos

Efficacy and Therapeutic Drug Monitoring of Continuous Beta-Lactam Infusion for Osteoarticular Infections Caused by Fluoroquinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A Prospective Cohort Study

Joan Gómez-Junyent¹ · Raul Rigo-Bonnin² · Eva Benavent¹ · Laura Soldevila¹ · Ariadna Padullés³ · Xavier Cabo⁴ · Fe Tubau⁵ · Javier Ariza¹ · Oscar Murillo¹

- Estudio prospectivo, n = 52
 - 19 con cepas FQ – R (33,6%)
 - 13 MDR/XDR (68,4%)
 - 11 R carbapenems (57,9%)
 - Tratados con BL CI +/- colistina (10; 52,6%)
 - 33 con cepas FQ- S (63,4%)
 - Tratamiento inicial BL CI
 - Secuenciación con ciprofloxacino
- PJI 25%, device-related infections 56%
- No diferencias entre pacientes con cepas FQ – R y S

- La mayoría de pacientes fC_{ss} 3-10XMIC
 - $fC_{ss} > 10XMIC \rightarrow$ IRC / IRA
 - $fC_{ss} < 3XMIC \rightarrow$ CMI altas (4-16 mg/L)
- Ajustes de dosis \rightarrow 36 en 27 pacientes



Volviendo al caso...

29/5

Nueva
IQ

30/6

Re - IQ

- Extracción espaciador y cerclajes
- Desbridamiento de tejido desvitalizado – pérdida de stock óseo femoral
- Nuevo espaciador V – G + amikacina + colistina
- Colgajo de dorsal ancho

TOL-TZ 2g/8h ev
COLISTINA 6-9 MUI/24h ev

- Mala evolución local → Secreción purulenta por herida
- Fiebre
- Empeoramiento de la función renal
- Niveles no disponibles...

INICIO DE TOL-TZ
Y DAPTOMICINA

CIOP: *P. aeruginosa*, pendiente de
ATBgrama

TOL-TZ 2g/8h ev
COLISTINA 6-9 MUI/24h ev

Volviendo al caso...

CIOP: *P. aeruginosa*

	Pseudomonas aeruginosa Com.: Pseudomonas aeruginosa extremadamente resistente			Pseudomonas aeruginosa Com.: Pseudomonas aeruginosa extremadamente resistente	
Amikacina	Sensible	8.0	Amikacina	Sensible	4.0
Aztreonam	Resistent	≥ 64.0	Aztreonam	Resistent	≥ 64.0
Colistina	Sensible	2.0	Colistina	Resistent	6
Ceftazidima	Resistent	≥ 64.0	Ceftazidima	Resistent	≥ 64.0
Ceftazidima /Avibactam	Resistent	48	Ceftazidima /Avibactam	Resistent	> 8
Ciprofloxacina	Resistent	> 32	Ciprofloxacina	Resistent	≥ 4.0
Cefepime	Resistent	≥ 32.0	Cefepime	Resistent	≥ 32.0
Ceftolozane/Tazobactam	Resistent	> 256	Ceftolozane/Tazobactam	Resistent	≥ 32.0
Gentamicina	Resistent	≥ 16.0	Gentamicina	Resistent	8.0
Imipenem	Resistent	≥ 16.0	Imipenem	Resistent	≥ 16.0
Meropenem	Resistent	≥ 16.0	Meropenem	Resistent	≥ 16.0
Piperacil-lina tazobactam	Resistent	≥ 128.0	Piperacil-lina tazobactam	Resistent	≥ 128.0
Tobramicina	Resistent	≥ 16.0	Tobramicina	Resistent	≥ 16.0

¿OPCIONES?

- Cefiderocol → Denegado por Farmacia Hospitalaria
- Fagos?
- Otras combinaciones?

2023

Volviendo al caso...

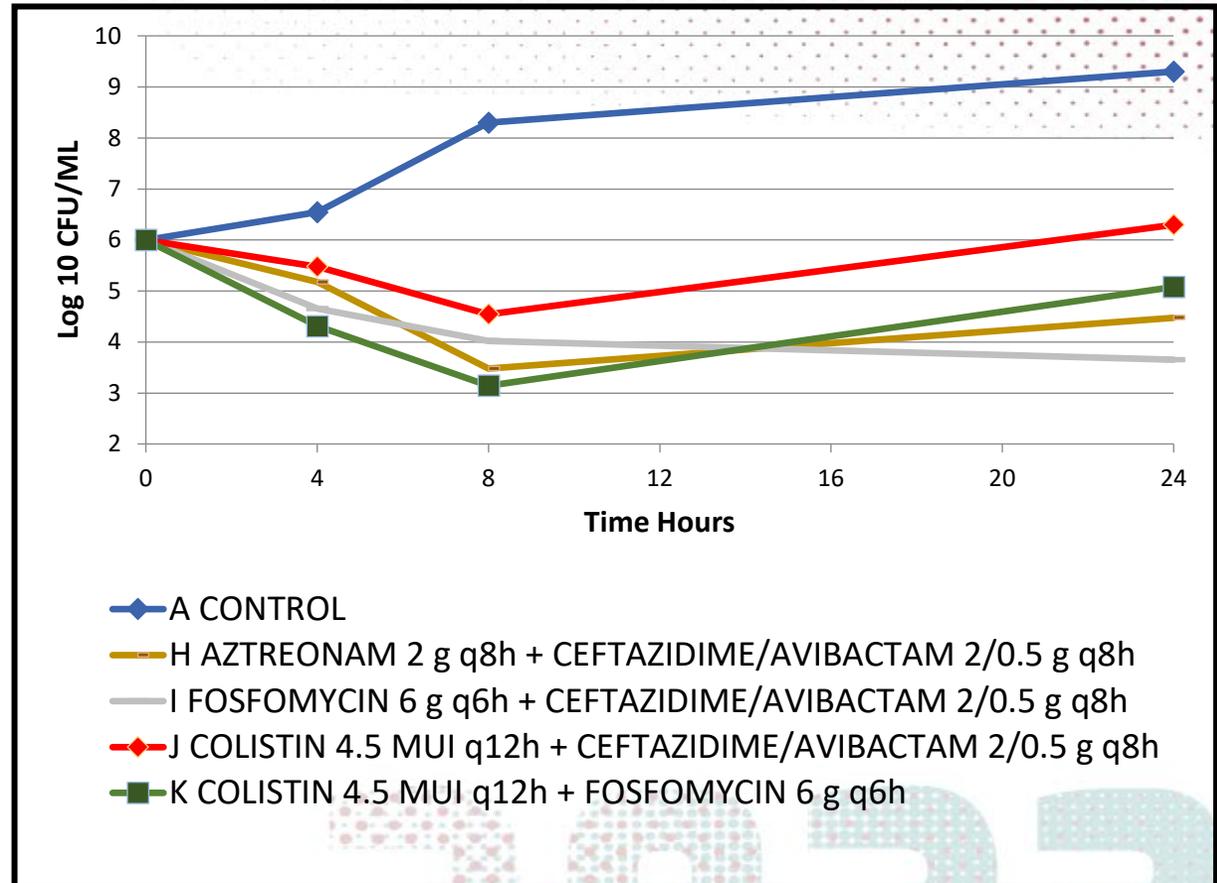
¿Otras combinaciones?

Evaluation of Ceftolozane-Tazobactam in Combination with Meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* Sequence Type 175 in a Hollow-Fiber Infection Model

© M. Montero,^a Brian D. VanScoy,^b Carla López-Causapé,^c Haley Conde,^b Jonathan Adams,^b Concepción Segura,^d Laura Zamorano,^c Antonio Oliver,^c Juan P. Horcajada,^a Paul G. Ambrose^{b,*}

Time-Kill Evaluation of Antibiotic Combinations Containing Ceftazidime-Avibactam against Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Their Potential Role against Ceftazidime-Avibactam-Resistant Isolates

© María M. Montero,^a Sandra Domene Ochoa,^a Carla López-Causapé,^b Sonia Luque,^c Luisa Sorlí,^a Núria Campillo,^c Inmaculada López Montesinos,^a Eduardo Padilla,^d Núria Prim,^d Ariadna Angulo-Brunet,^a Santiago Grau,^c Antonio Oliver,^b Juan P. Horcajada^a



COMBINACIÓN DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM 6g PVC + AZTREONAM 6 PVC

Volviendo al caso...

30/6

Re-IQ

CAZ-AVI + AZTREONAM PVC

31/8

- Buena evolución local
- No drenaje purulento, no fiebre
- Mejoría de parámetros inflamatorios
- Pese a todo (el esfuerzo), persistencia de dehiscencia y cavidad...

Varias **complicaciones**

- Infección por SARS-CoV-2 paucisintomática
- Infecciones respiratorias repetición
- Insuficiencia renal
- Posible encefalopatía por β -lactámicos
- Hematomas por sangrado del colgajo – shock hemorrágico con nuevo ingreso en UCI
- ...

DESARTICULACIÓN

RETIRADA DEFINITIVA
DE ESPACIADOR

2023

Volviendo al caso...

RETIRADA DEFINITIVA DE ESPACIADOR +
NUEVA COBERTURA DE CAVIDADES



Cultivos intraoperatorios negativos



ALTA ENERO 2021



23

Conclusiones

- Las infecciones osteoarticulares por *P. aeruginosa* multirresistente representan un reto terapéutico creciente en nuestros hospitales. Un manejo multidisciplinar e individualizado es clave para el adecuado manejo de estos casos de especial difícil tratamiento.
- Las combinaciones de colistina con beta-lactámicos podrían ser de elección para el manejo de estas infecciones de cuerpo extraño, especialmente si manejadas mediante DAIR. Meropenem sería el BL de elección para las infecciones sensibles a carbapenems, mientras que los nuevos BLs con inhibidores de beta-lactamasas lo serían para cepas resistentes.
- La optimización del uso de beta-lactámicos a dosis altas mediante infusión continua/extendida también podría ser de utilidad.
- Se desconoce el potencial uso de otras alternativas como combinaciones antibióticas diferentes y/o el uso de opciones no antibióticas.
- Es necesaria más investigación traslacional y clínica para definir las mejores estrategias terapéuticas para las infecciones osteoarticulares por *P. aeruginosa* multirresistente.

