



# Infecciones estafilocócicas en pacientes críticos. Una visión crítica.

Barcelona, 7 de marzo 2013

Santiago Grau Cerrato  
Servicio de Farmacia  
Hospital del Mar  
Barcelona



---

## Suplemento

---

# Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*

---

Mensa y cols. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl 1).

•

# PUNTOS RELEVANTES

- Guía concebida desde las características de cada antibiótico hacia los diversos tipos de infección.

- Gran extensión

- Orientación hacia posibles situaciones observadas en pacientes críticos

# Betalactámicos

## cloxacilina

$T_{1/2} = 30 \text{ min}$

No intervalos inferiores a 4h o  
perfusión continua

$C_{\max}$  1g intravenoso

80 mg/L

En pacientes críticos o con hipoalbuminemia la  $C_{\min}$  a las 4h tras 2 g IV puede ser inferior a 1 mg/L

# Betalactámicos

Infecciones gravedad moderada o alta por SASM

Cloxaciclina

Intervalos no superiores a 4 h o  
perfusión continua



Bacteriemia por SASM

Determinar CIM vancomicina

Si  $> 1$  mcg/mL, considerar asociación  
a daptomicina o fosfomicina

# Penicilinas

Amoxicilina/clavulánico  
(CIM 1 mg/L)

Piperacilina/tazobactam  
(2 mg/L)

# Cefalosporinas

Cefazolina,  
cefuroxima  
(CIM 2 mg/L)

Cefotaxima,  
ceftriaxona, cefepima  
(CIM 4 mg/L)

Ceftazidima  
(CIM 16 mg/L)

# Carbapenemes

Imipenem  
(CIM 0,03 mg/L)

Doripenem  
(CIM 0,06 mg/L)

Meropenem,  
ertapenem  
(CIM 0,12 mg/L)

# NO betalactámico frente a SASM

| Infecciones con biopelículas                     | Material protésico, variantes fenotípicas de colonia pequeña              |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones graves                               | Cepas productoras de leucocidina<br>Panton-Valentine                      |
| Infecciones difícil acceso para el betalactámico | Globo ocular, colecciones supuradas no drenables o con drenaje incompleto |
|                                                  |                                                                           |
| Valorar asociación                               | Daptomicina o linezolid                                                   |

# Clindamicina



# Clindamicina

- Neumonía por cepas productoras de leucocidina Pantón Valentine
- Infecciones de piel y partes blandas por cepas productoras de enterotoxinas.

# Daptomicina



# Daptomicina

Bacteriemia por SARM o por SASM en alergia a betalactámicos



Endocarditis por SARM o por SASM en alergia a betalactámicos

Dosis

10 mg/kg/día



Válvula nativa

Asociar fosfomicina y/o gentamicina



Válvula protésica

+ rifampicina

# Cloxacilina + daptomicina

En endocarditis izquierda por SASM y en otras localizaciones con criterios de sepsis grave si:

|                                                  |                                                               |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| CIM vancomicina                                  | > 1 mcg/mL (E-test)                                           |
| Evitar gentamicina                               | Riesgo de nefrotoxicidad, otros nefrotóxicos o FG < 50 mL/min |
| La infección cursa con criterios de sepsis grave |                                                               |
| Bacteriemia durante > 5-7 días                   |                                                               |

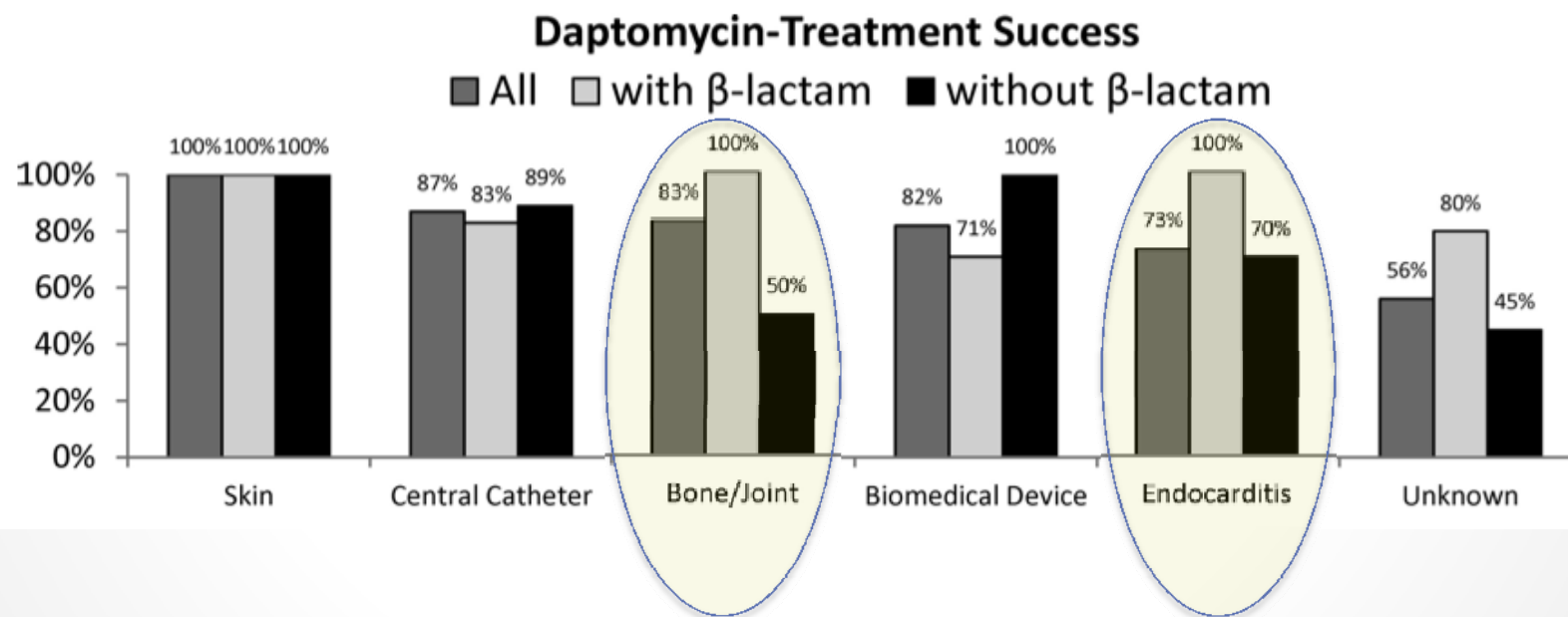
Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy

**Multicenter Evaluation of the Clinical Outcomes of Daptomycin with and without Concomitant  $\beta$ -Lactams in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia and Mild to Moderate Renal Impairment**

Pamela A. Moise, Maria Amodio-Groton, Mohamad Rashid, Kenneth C. Lamp, Holly L. Hoffman-Roberts, George Sakoulas, Min J. Yoon, Suzanne Schweitzer and Anjay Rastogi

*Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(3):1192. DOI: 10.1128/AAC.02192-12.

Published Ahead of Print 17 December 2012.



# Daptomicina

## Monoterapia o asociada a clindamicina

Infección grave de piel y partes blandas por SARM o SASM (alergia)

Especialmente si es bacteriémica

# Daptomicina

## Pacientes con aumento significativo del Vd

Dosis inicial: 10 mg/Kg (AW)

Ajustar frecuencia de administración según FR.

# Daptomicina

Dosis mantenida de 10 mg/Kg/día

Infección con criterios de sepsis grave

Foco infeccioso con carga bacteriana  
potencialmente elevada (endocarditis,  
osteomielitis)

# Daptomicina

Pacientes con obesidad mórbida ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ )

No sobrepasar 8 mg/Kg/día

# Fosfomicina



# Fosfomicina

- Sinergia o adición frente a *S aureus*

# Fosfomicina

## Considerar asociaciones

Infecciones en áreas de difusión antibiótica limitada (LCR, globo ocular, abscesos, drenaje difícil o incompleto)

Endocarditis izquierda o infecciones con sepsis grave por SARM

Infecciones gravedad moderada-alta con sensibilidad en el umbral del punto de corte

Infecciones gravedad modera-alta por SARM

Vancomicina: 2 mg/L  
Daptomicina: 1 mg/L  
Linezolid: 4 mg/L

CIM vancomicina: > 1 mg/L

# Fosfomicina

## Dosis

Adaptada a la CIM del agente causal

CIM: 4-8 mg/L

2 g/6h

CIM: 16-32 mg/L

200-300 mg/Kg/día (AW)

Meningitis, endoftalmitis

300-400 mg/Kg/día (AW)

# Fosfomicina

| Dosis                      |  |
|----------------------------|--|
| No en monoterapia          |  |
| Vigilar natremia           |  |
| Valorar perfusión continua |  |

REVIEWS OF ANTI-INFECTIVE AGENTS

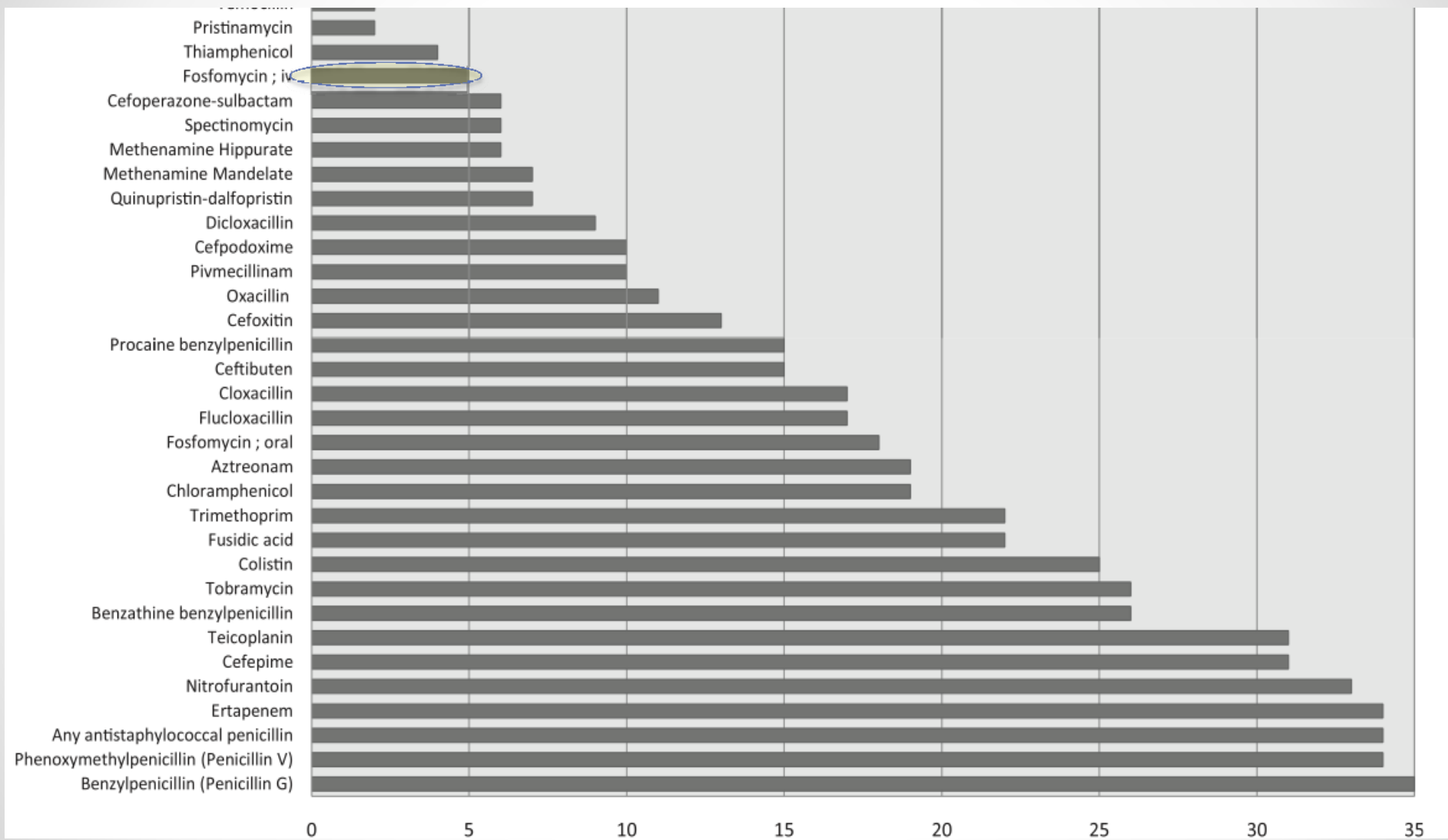
MAJOR ARTICLE

Louis D. Saravolatz, Section Editor

## Forgotten Antibiotics: An Inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia

Céline Pulcini,<sup>1</sup> Karen Bush,<sup>2</sup> William A. Craig,<sup>3</sup> Niels Frimodt-Møller,<sup>4</sup> M. Lindsay Grayson,<sup>5</sup> Johan W. Mouton,<sup>6</sup> John Turnidge,<sup>7</sup> Stephan Harbarth,<sup>8</sup> Inge C. Gyssens,<sup>9,10</sup> and the ESCMID Study Group for Antibiotic Policies

*Clinical Infectious Diseases* 2012;54(2):268–74



# Linezolid



# Linezolid

- De elección en:
  - o Neumonía
  - o Meningitis
  - o Endoftalmitis
- Por SARM o SASM (alergia)

# Linezolid

## Cepas productoras de enterotoxina o de leucocidina Pantón Valentine

Elección con independencia de

Tipo de infección

Localización infección

Sensibilidad a los betalactámicos

# Linezolid

## Si CIM de 4 mg/L valorar

Perfusión continua

Considerar 600 mg/8h durante las primeras 24-48h

Asociación a otro antibiótico activo

Efectuar monitorización de niveles plasmáticos

$fT_{>CMI}$  (>85%)

# Linezolid

Valorar 600 mg/8h durante las primeras 24-48h si

|                     |  |
|---------------------|--|
| Fibrosis quística   |  |
| Grandes quemados    |  |
| FG $\geq$ 80 ml/min |  |

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

doi:10.1093/jac/dki202

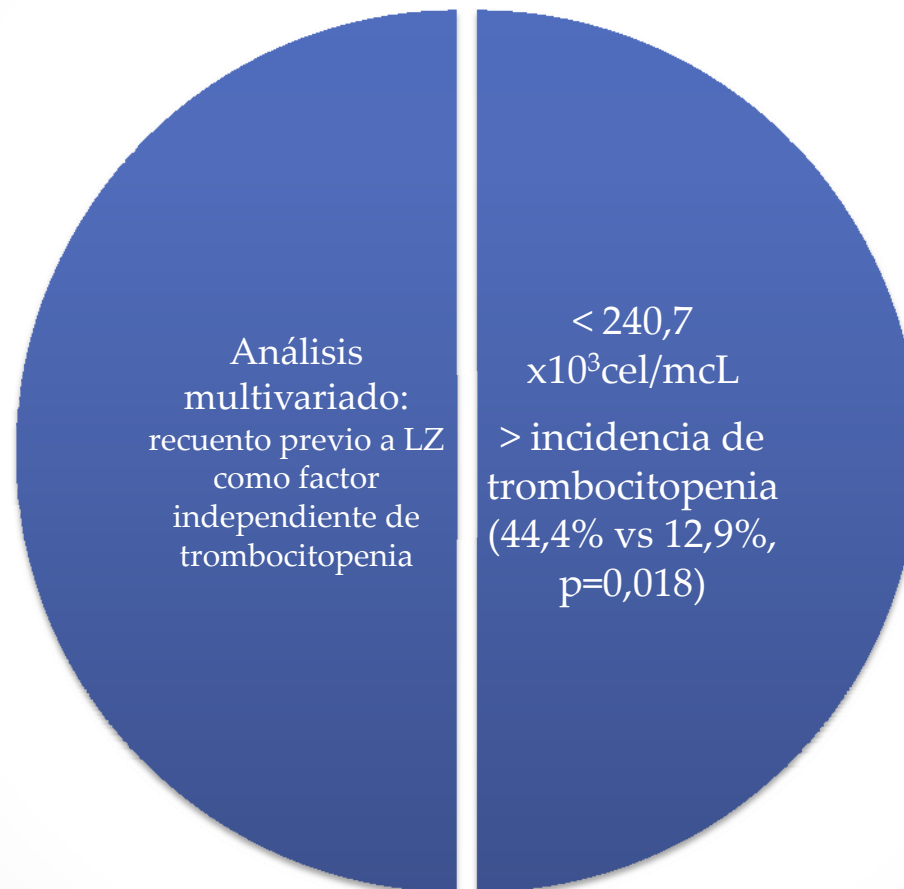
Advance Access publication 14 June 2005

**Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia**

Santiago Grau\*, José A. Morales-Molina,  
Javier Mateu-de Antonio, Mónica Marín-Casino  
and Francisco Alvarez-Lerma

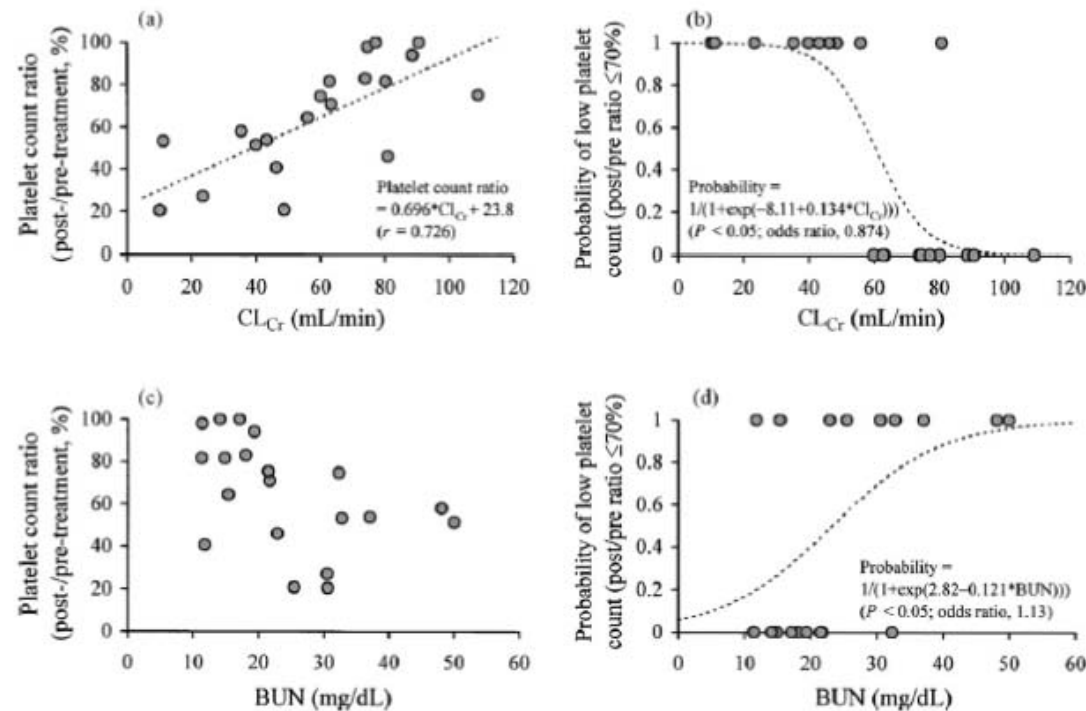
**Table 1.** Patient characteristics at admission to the intensive care unit and at the beginning of linezolid treatment

|                                                                        | Mean                      |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Age (years)                                                            | 63.4 (95%CI 58.9–67.9)    |
| Simplified Acute Physiologic<br>Score II                               | 54.9 (95%CI 47.9–62.0)    |
| Laboratory values at the beginning of linezolid treatment              |                           |
| platelet count ( $10^3$ cells/ $\mu$ L)                                | 326.4 (95%CI 227.1–375.7) |
| albumin (g/100 mL)                                                     | 2.4 (95%CI 2.2–2.6)       |
| creatinine (mg/100 mL)                                                 | 1.5 (95%CI 1.1–1.9)       |
| blood urea nitrogen (mg/100 mL)                                        | 40.4 (95%CI 29.5–51.3)    |
| calculated glomerular filtration<br>rate (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 64.4 (95%CI 52.2–76.5)    |



Análisis  
multivariado:  
recuento previo a LZ  
como factor  
independiente de  
trombocitopenia

$< 240,7$   
 $\times 10^3 \text{ cel/mcL}$   
 $>$  incidencia de  
trombocitopenia  
(44,4% vs 12,9%,  
 $p=0,018$ )



**Fig. 1.** (a and c) Relationship between platelet count ratio (post-/pre-treatment with linezolid) versus creatinine clearance (a)  $CL_{Cr}$  and (c) blood urea nitrogen (BUN). (b and d) Logistic regression model for low platelet count probabilities (0 for post/pre ratio  $>70\%$ , 1 for post/pre ratio  $\leq 70\%$ ) for (b)  $CL_{Cr}$  and (d) BUN. The dashed line and curves represent the regression equations.

Se ha observado una correlación entre el deterioro de la función renal y la trombocitopenia en pacientes tratados con linezolid.

Matsumoto et al. Int J Antimicrob Agents 2009;33:92-99

# Vancomicina



# Vancomicina

**Considerar su utilización en infecciones por SARM o SASM (alergia) si**

Cepas con CIM  $\leq 1$  mg/L

CMI desconocida pero infección  
gravedad leve o moderada

Infección sin formación de  
biopelículas

Infección NO en áreas de difusión  
limitada

FG  $\geq 50$  mL/min

No asociación a otros nefrotóxicos

Se dispone de medios para determinar  
la CIM durante las primeras 48h

# Vancomicina

## Vancomicina como alternativa

A daptomicina

en bacteriemia y endocarditis por SARM

A linezolid, sola o asociada a rifampicina

Neumonía, meningitis y endoftalmitis producidas por SARM

# Vancomicina

## Endocarditis por SARM

Sólo si  $\text{CIM} \leq 1 \text{ mg/L}$

Si  $\text{CIM} \geq 1 \text{ mg/L}$

Descartar existencia de heterorresistencia, tolerancia o efecto inóculo significativo

# Vancomicina

## NO vancomicina empírica si

Infección con criterios de sepsis grave

Tratamiento previo con vancomicina más de una semana durante los últimos 3 meses

Se conoce una prevalencia de SARM con CIM  $\geq 1$  mg/L ( $> 25\%$ )

FG  $\leq 40$  mL/min

Otros tratamientos nefrotóxicos

# Vancomicina

## pK/pD

$AUC_{24h}/CMI \geq 400 \text{ mg.h/L}$

$C_{min}$  entre 15-20 mg/L

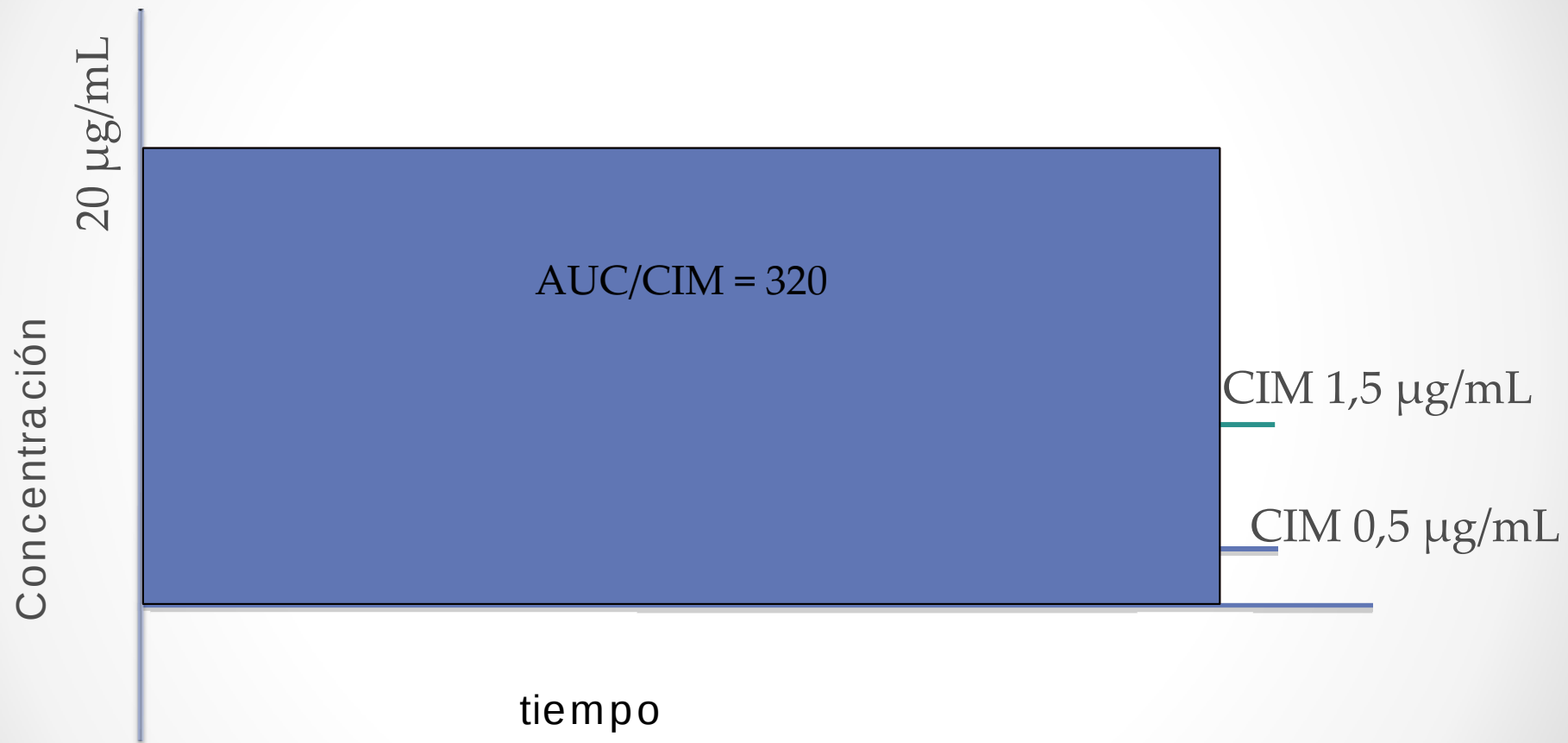
Perfusión continua

20 mg/L

# Vancomicina

## Dosis

|                                                          |                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Habitualmente                                            | 15-20 mg/Kg/8-12h                                                                                 |
| Fibrosis quística o aumento del Vd o $FG \geq 60$ mL/min | Dosis de carga de 25-30 mg/Kg                                                                     |
|                                                          |                                                                                                   |
| Infusión continua en FR normal                           | Dosis de carga 35 mg/Kg seguidos de 35 mg/kg durante las primeras 24h                             |
| Endoftalmitis, meningitis o ventriculitis por SARM       | Administración intravítrea (1 mg) o intraventricular (10 mg), principalmente si CIM $\geq 1$ mg/L |



# Resultado combinaciones antibióticos

|                 | BETALACTAMICOS | CLINDAMICINA | COTRIMOXAZOL | DAPTOMICINA | FOSFOMICINA | AMINOGLUCOSIDOS | LINEZOLID  | QUINOLONAS | RIFAMPICINA | TEICOPLANINA | TETRACICLINAS | VANCOMICINA |
|-----------------|----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-----------------|------------|------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
| BETALACTAMICOS  |                | I-A          |              | S<br>S      | S<br>S      | S<br>S          | I<br>I-S   | S<br>I-S   | A-I<br>I-S  |              | I-A<br>I-A    | *           |
| CLINDAMICINA    | I-A            |              |              |             |             |                 | ND         |            | I           |              | ND            | I-A         |
| COTRIMOXAZOL    |                |              |              | S<br>S      |             |                 |            |            | I-A         |              | I             |             |
| DAPTOMICINA     | S<br>S         |              | S<br>S       |             | S<br>S      | S<br>S          | S          |            | I-S<br>S    |              |               | ND          |
| FOSFOMICINA     | S<br>S         |              |              | S<br>S      |             | S<br>S          | S<br>S     | S<br>S     |             |              | S             | S<br>S      |
| AMINOGLUCOSIDOS | S<br>S         |              |              | S<br>S      | S<br>S      |                 | I-A        |            |             | S            | I             | S<br>S      |
| LINEZOLID       | I<br>I-S       | ND           |              | S<br>S      | S<br>S      | I-A<br>S        |            | I-A<br>I   | I-A<br>I    |              |               | I-A<br>I-A  |
| QUINOLONAS      | I<br>I-S       |              |              |             | S<br>S      |                 | I-A<br>I   |            | A-I         |              | I             |             |
| RIFAMPICINA     | A-I<br>I-S     | I            | I-A          | I-S<br>S    |             |                 | I-A<br>I   | A-I        |             |              | I-S           | A-I<br>I-S  |
| TEICOPLANINA    |                |              |              |             |             | S               |            |            |             |              |               | ND          |
| TETRACICLINAS   | I-A<br>I-A     | ND           | I            |             | S           | I               |            | I          | I-S         |              |               | I           |
| VANCOMICINA     | *              | I-A          |              | ND          | S<br>S      | S<br>S          | I-A<br>I-A |            | A-I<br>I-S  | ND           | I             |             |

# Probabilidad de obtener el objetivo $pK/pD$ óptimo

# *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

- Estudios recientes han cuestionado el tratamiento con vancomicina de determinadas infecciones por SARM debido a la aparición de fallos terapéuticos

# pero frente a un *S. aureus* diferente

- 6003 aislamientos de *S. aureus* en USA (2000-2004)
  - o Ninguna cepa resistente
  - o 1 cepa con resistencia intermedia (CMI 8 mcg/mL)

Wang G, et al. J Clin Microbiol 2006; 44:3883-6

# La misma vancomicina pero frente a un *S. aureus* diferente

| CIM  |                   |          |              |
|------|-------------------|----------|--------------|
|      | $\leq 0.5$ mcg/mL | 1 mcg/mL | $> 2$ mcg/mL |
| 2000 | 79,9%             | 19,9%    | 0,2%         |
| 2004 | 28,8%             | 70,4%    | 0,4%         |

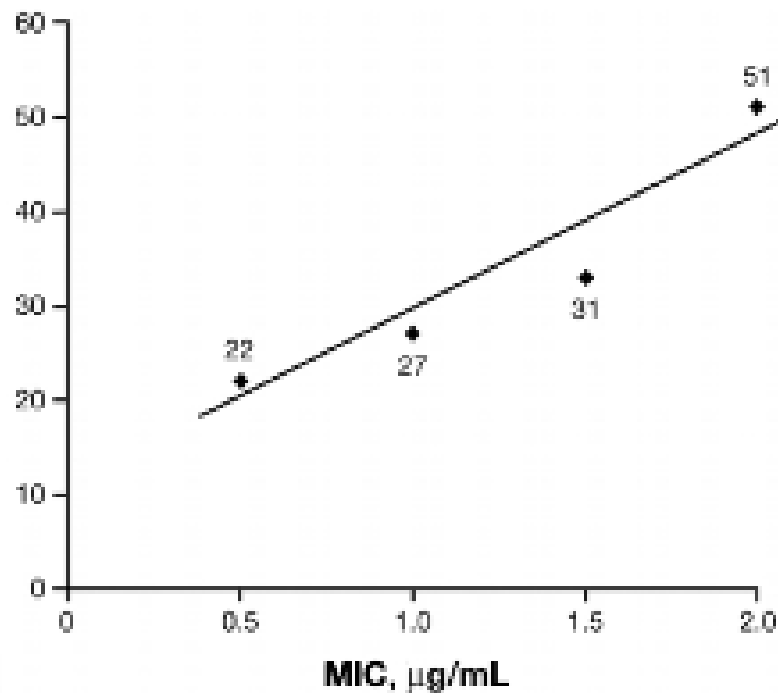
Wang G, et al. J Clin Microbiol 2006; 44:3883-6

# *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

- Se han cuestionado los puntos de corte de sensibilidad actuales

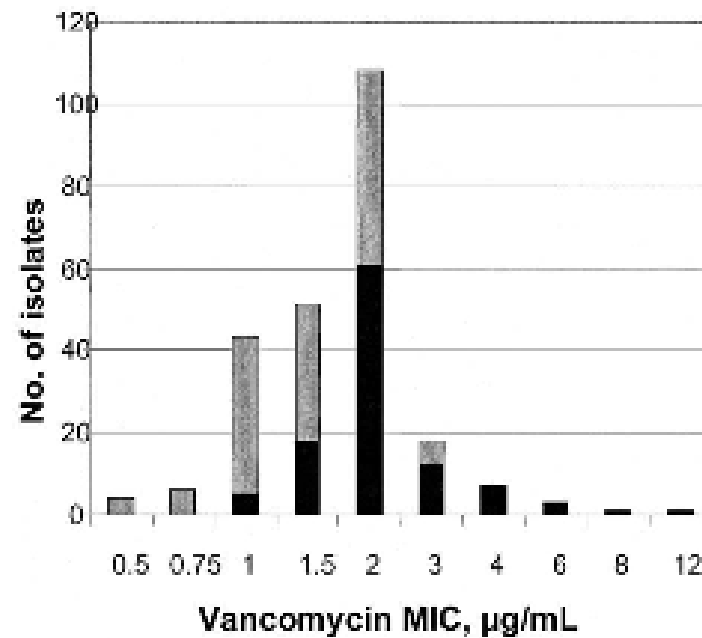
$$\text{CIM} \leq 2 \text{ mcg/mL}$$

# Relación entre CIM de vancomicina y fallos terapéuticos en pacientes con infección por SARM



Stevens DL. Clin Infect Dis 2006;42:S51-7

# CIM vancomicina y heterorresistencia



Tenover FC, et al. Clin Infect Dis 2007; 44:1208-15

# vancomicina

- Es necesario optimizar el uso de este antibiótico
  - o Valorar resistencias
  - o Considerar el tipo de paciente que puede beneficiarse
  - o Mejorar la identificación de cepas que no responden a las dosis convencionales
  - o Uso de dosis de carga ¿?
  - o Introducción de algoritmos de dosificación ¿?
  - o Mejor conocimiento índices PK/PD

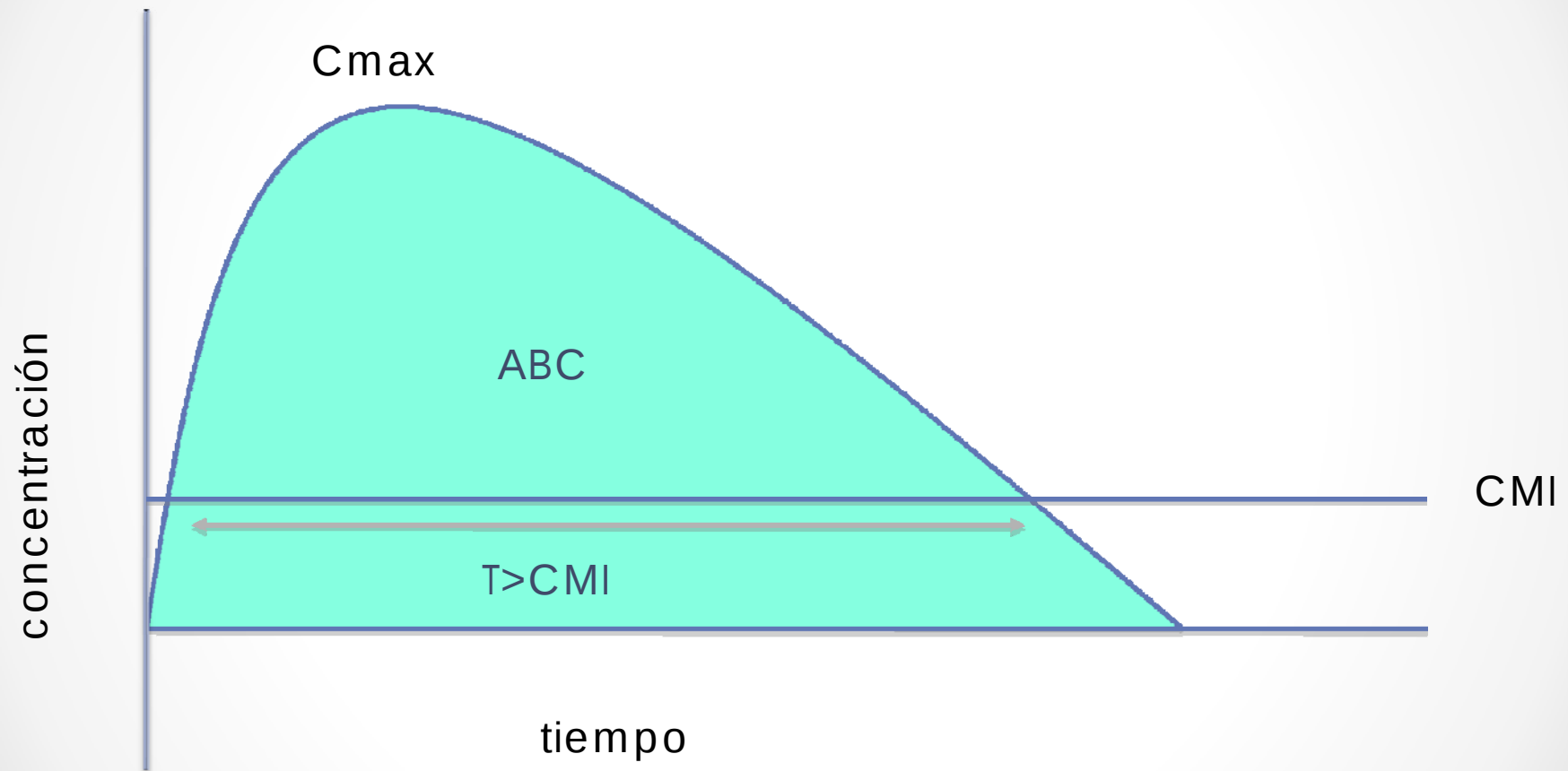
Mohr JF, et al. Clin Infec Dis 2007

# Perfusión continua frente a intermitente

- Se observó una mayor supervivencia en un subgrupo de pacientes con neumonía por SARM tratados con vancomicina perfusión continua

Rello J, et al. Crit Care Med. 2005;33:1983-7.

# DIAGRAMA CONCENTRACIÓN-TIEMPO



# Perfusión continua frente a intermitente

- Perfusión intermitente: 15mg/kg c/12h. Di: 15mg/kg C<sub>ss</sub> 10-15mcg/ml
- Perfusión continua: 30mg/kg Di 15mg/kg C<sub>ss</sub> 20-25mcg/ml

|                           | Conc<br>mcg/ml | T<br>C <sub>ss</sub> (h) | Coste det. \$<br>/pt | Coste VCN<br>\$/pte |
|---------------------------|----------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| Perfusión<br>intermitente | 15±9           | 51±39                    | 301±100              | 152±76              |
| Perfusión<br>continua     | 24±8           | 36±31                    | 193±56               | 127±60              |

Wysocki, et al, Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2460–7

# **Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists**

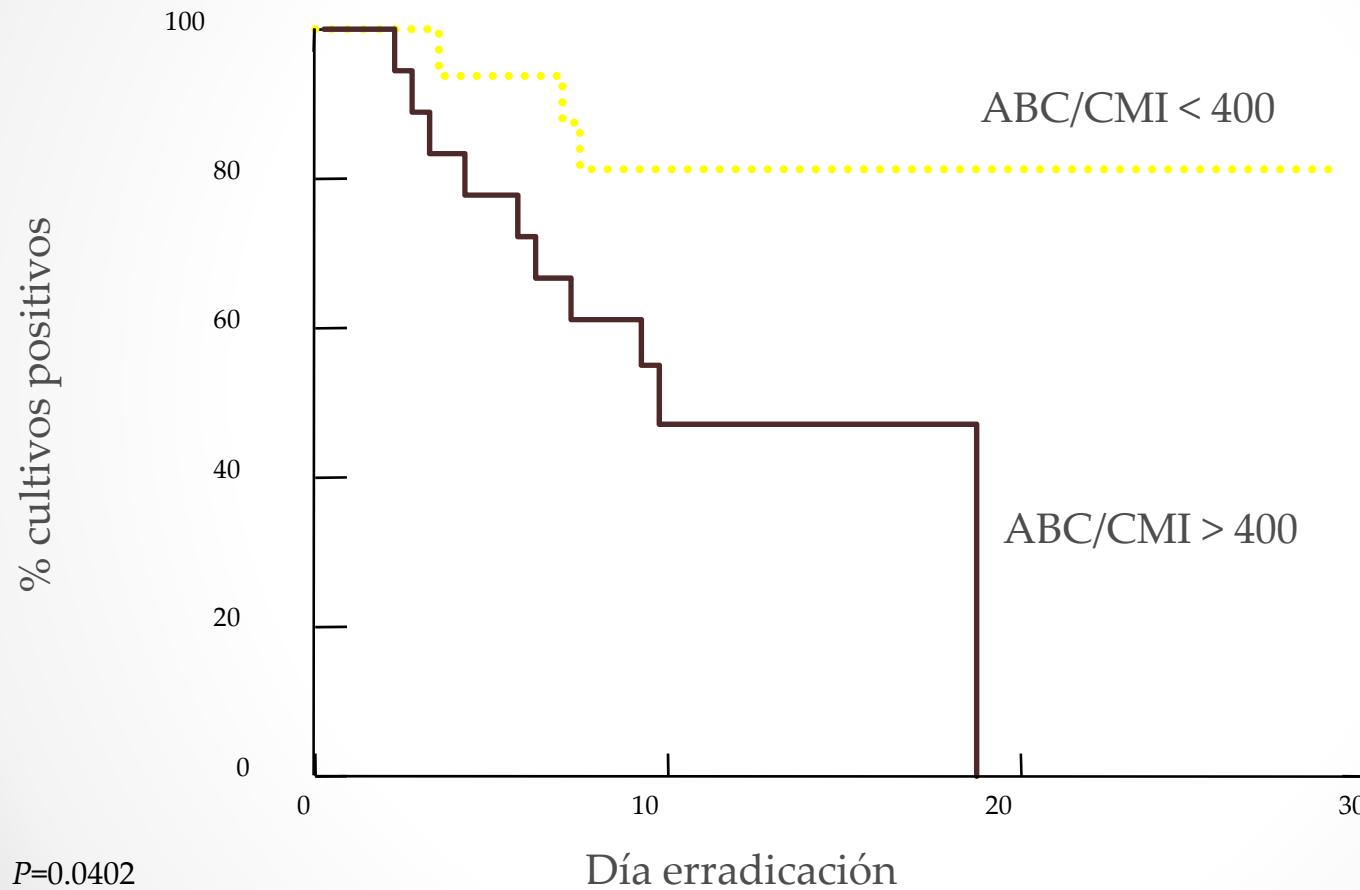
MICHAEL RYBAK, BEN LOMAESTRO, JOHN C. ROTSCHAFER, ROBERT MOELLERING JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BILLETER, JOSEPH R. DALOVISIO, AND DONALD P. LEVINE

*Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-98

*La perfusión continua de vancomicina probablemente no mejora de forma sustancial el resultado terapéutico cuando se compara con la perfusión intermitente de este antibiótico (Nivel de evidencia = II, grado de recomendación = A)*

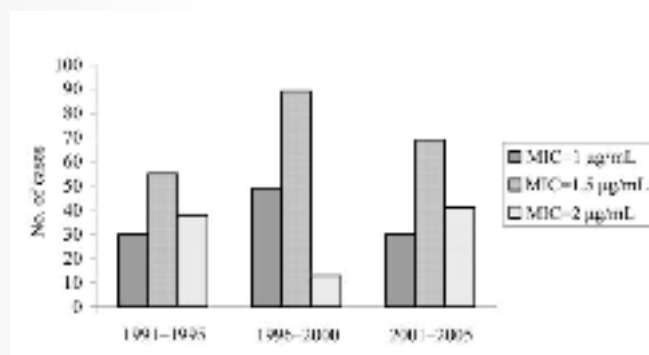
# Pk/Pd vancomicina

Estudio en infecciones tracto respiratorio inferior por SARM



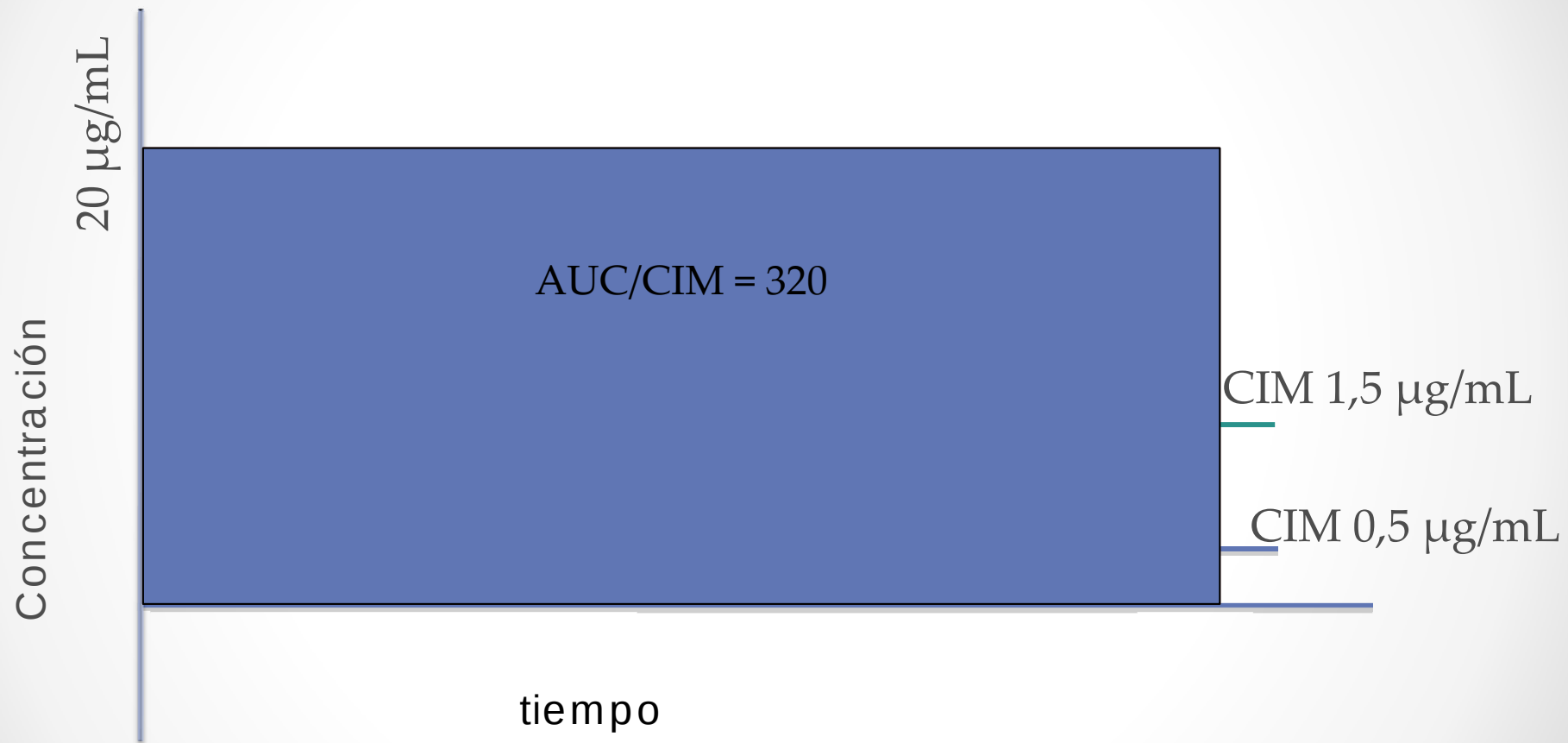
Moise-Broder PA, et al. Clin Pharmacokinet 2004;43:925-42.

# Bacteriemia por SARM

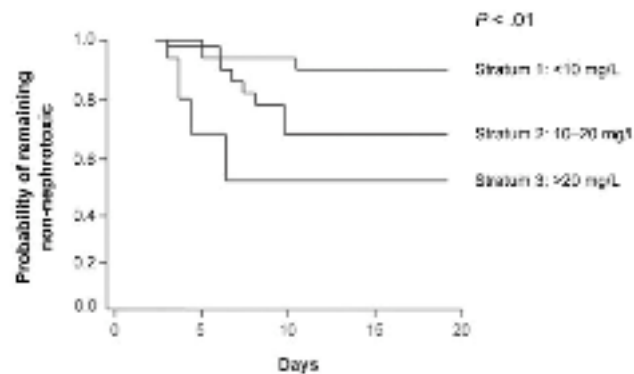


**Table 5. Factors independently associated with mortality in a logistic regression model of patients with episodes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia.**

| Factor                          | OR (95% CI)      | P     |
|---------------------------------|------------------|-------|
| Age, per year                   | 1.02 (1.00–1.04) | .013  |
| Receipt of corticosteroids      | 1.85 (1.04–3.29) | .034  |
| Prognosis of underlying disease |                  |       |
| Nonfatal                        | 1                |       |
| Rapidly fatal                   | 1.81 (1.06–3.10) | .029  |
| Ultimately fatal                | 10.2 (2.85–36.8) | <.001 |
| Source of bacteremia            |                  |       |
| Low risk                        | 1                |       |
| Intermediate risk               | 2.18 (1.17–4.04) | .014  |
| High risk                       | 3.60 (1.89–6.88) | <.001 |
| Treatment group                 |                  |       |
| VMIC1                           | 1                |       |
| VMIC1.5                         | 2.86 (0.87–9.35) | .08   |
| VMIC2                           | 6.39 (1.68–24.3) | <.001 |
| NA                              | 3.62 (1.20–10.9) | <.001 |
| Shock                           | 7.38 (4.11–13.3) | <.001 |



- La Cmin inicial es el mejor marcador para describir la nefrotoxicidad por vancomicina



Lodise TP, et al. Clin Infect Dis 2009;49:507-14.

# Recomendaciones vancomicina

- Nefrotoxicidad:
  - o Múltiples factores confusores
  - o 2 ó 3 determinaciones consecutivas:
    - o Creatinina: aumento 0,5 mg/dl
    - o Aumento 50% del valor basal

*Nivel de evidencia: II*

*Grado de recomendación: B*

- Rybak MJ, et al. Clin Infect Dis 2009;49:325-7.

# pK/pD comparado

Probabilidad de obtener el objetivo pK/pD frente a cepas de SARM procedentes de países europeos (Bélgica, UK, España e Irlanda)

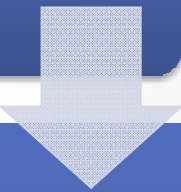


Simulación de Monte Carlo

Cálculo de la fracción de respuesta acumulada.

Base: valores de CIM frente a cepas de SARM

Valor del AUC/CIM como ratio objetivo para todos los antibióticos



Vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina

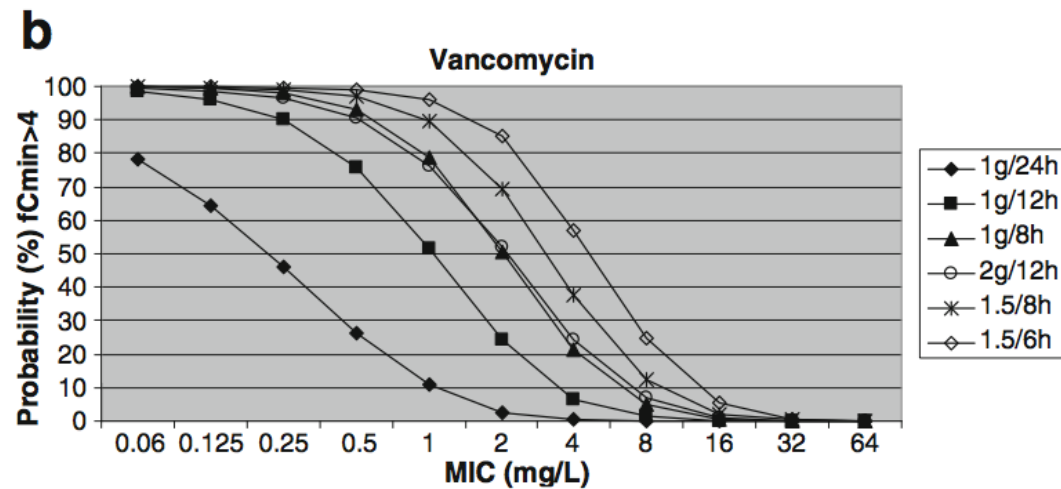
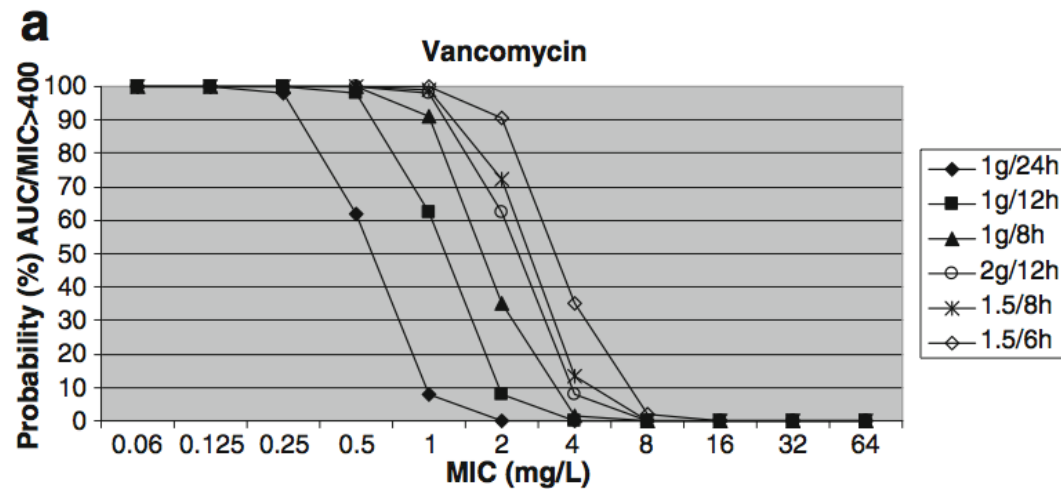
# CIM FRENTE A CEPAS DE SARM

| MIC(mg/L)              | 0.03 | 0.06 | 0.125 | 0.25 | 0.5  | 1    | 2    | 4   | 8   |                                                                                       |
|------------------------|------|------|-------|------|------|------|------|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <hr/>                  |      |      |       |      |      |      |      |     |     |                                                                                       |
| Vancomycin             |      |      |       |      |      |      |      |     |     |                                                                                       |
| Belgium                |      |      |       | 1.3  | 78.0 | 20.7 |      |     |     |    |
| United Kingdom/Ireland |      |      |       |      | 1.9  | 78.5 | 19.6 |     |     |    |
| Spain                  |      |      |       |      | 12.3 | 85.0 | 2.7  |     |     |    |
| Linezolid              |      |      |       |      |      |      |      |     |     |                                                                                       |
| Belgium                |      |      |       |      | 0.3  | 41.4 | 58.3 |     |     |    |
| United Kingdom/Ireland |      |      |       |      |      | 2.8  | 97.2 |     |     |    |
| Spain                  |      |      |       |      |      | 4.3  | 85.6 | 9.0 | 1.1 |    |
| Daptomycin             |      |      |       |      |      |      |      |     |     |                                                                                       |
| Belgium                |      |      |       |      |      |      |      |     |     |  |
| United Kingdom/Ireland |      |      |       | 1.9  | 75.7 | 22.4 |      |     |     |  |
| Spain                  |      |      |       | 41.7 | 57.2 | 1.1  |      |     |     |  |
| Tigecycline            |      |      |       |      |      |      |      |     |     |                                                                                       |
| Belgium                |      | 0.3  | 2.6   | 79.6 | 17.5 |      |      |     |     |  |
| United Kingdom/Ireland |      |      | 9.3   | 74.8 | 15.0 | 0.9  |      |     |     |  |
| Spain                  |      | 4.3  | 43.9  | 46.5 | 5.3  |      |      |     |     |  |

# Valores pk/pd

|             | $AUC_{24}/CIM$ | $fC_{min}/CIM$ |
|-------------|----------------|----------------|
| Vancomicina | > 400          | > 4            |
| Linezolid   | > 100          |                |
| Daptomicina | > 666          |                |
| Tigeciclina | > 18           |                |

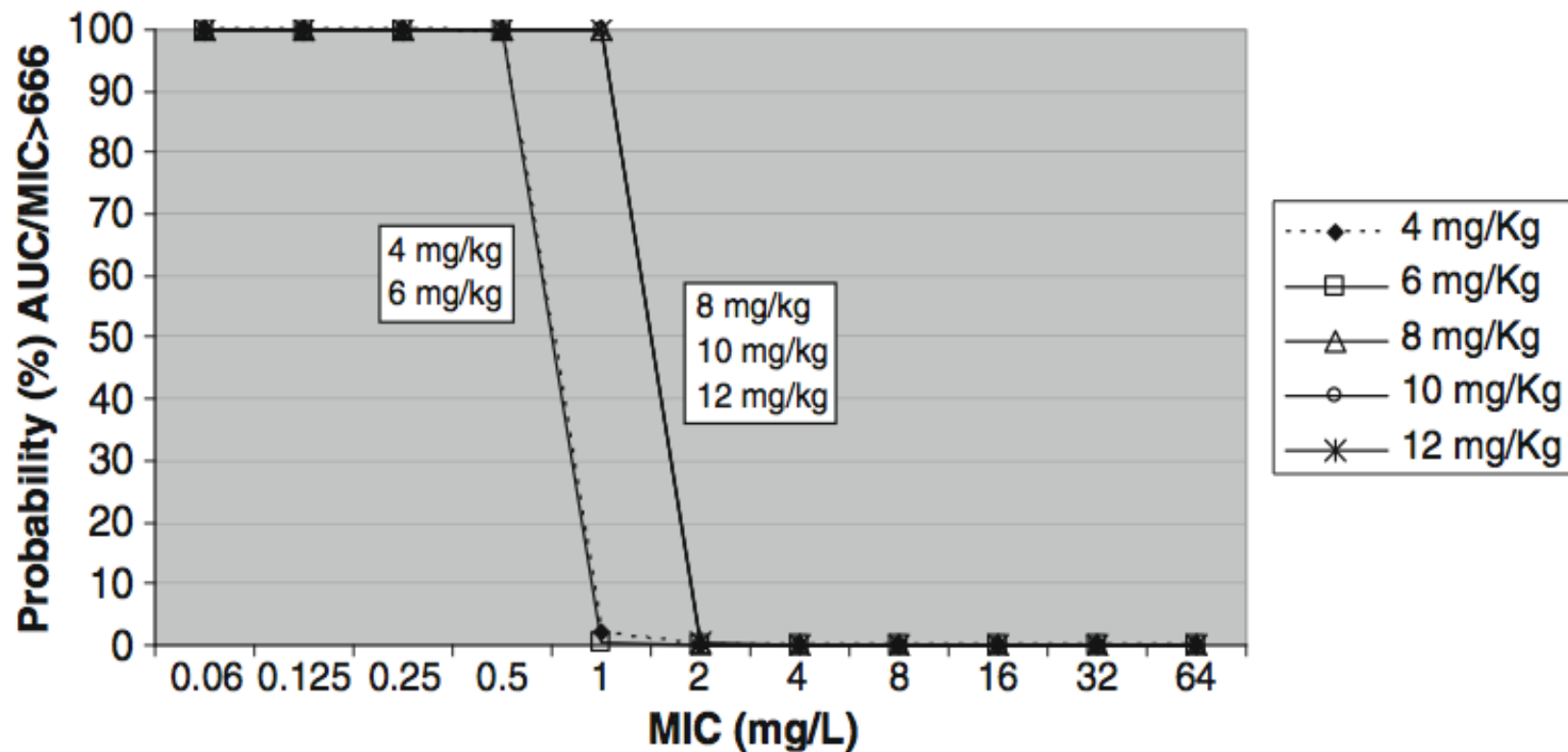
# vancomicina



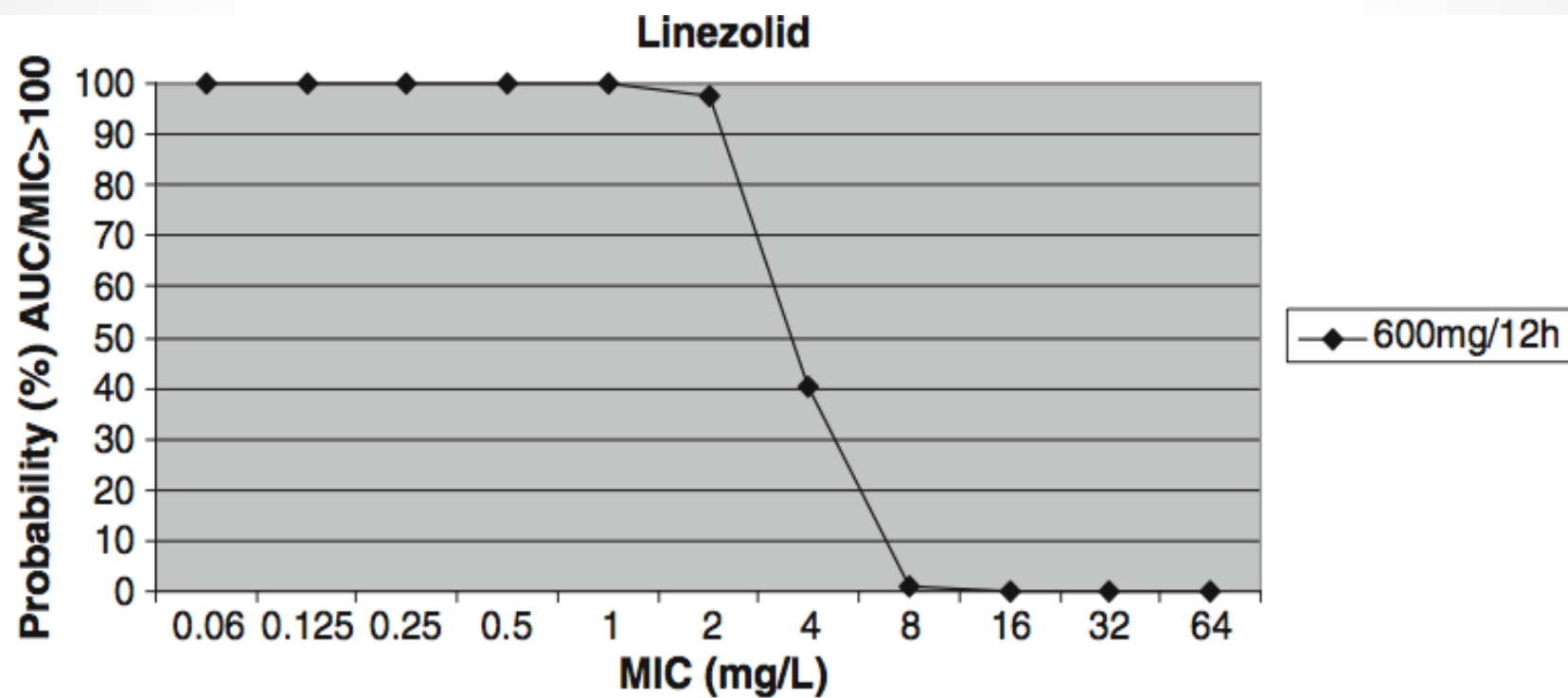
# fracción de respuesta acumulada

| Probability (%)              |          |                                                                                       |                                                                                        |                                                                                                                                                                            |           |           |
|------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| AUC <sub>24</sub> /MIC > 400 |          |                                                                                       |                                                                                        |                                                                                                                                                                            |           |           |
|                              | 1 g q24h | 1 g q12h                                                                              | 1 g q8h                                                                                | 2 g q12h                                                                                                                                                                   | 1.5 g q8h | 1.5 g q6h |
| Belgium                      | 51       | 91  | 98                                                                                     | 100                                                                                                                                                                        | 100       | 100       |
| United Kingdom/Ireland       | 8        | 52                                                                                    | 80                                                                                     | 91   | 93        | 98        |
| Spain                        | 14       | 65                                                                                    | 91  | 97                                                                                                                                                                         | 98        | 100       |
| fC <sub>min</sub> /MIC > 4   |          |                                                                                       |                                                                                        |                                                                                                                                                                            |           |           |
|                              | 1 g q24h | 1 g q12h                                                                              | 1 g q8h                                                                                | 2 g q12h                                                                                                                                                                   | 1.5 g q8h | 1.5 g q6h |
| Belgium                      | 23       | 71                                                                                    | 90                                                                                     | 87                                                                                                                                                                         | 95        | 99        |
| United Kingdom/Ireland       | 9        | 47                                                                                    | 74                                                                                     | 72                                                                                                                                                                         | 85        | 94        |
| Spain                        | 12       | 54                                                                                    | 80                                                                                     | 77                                                                                                                                                                         | 90        | 96        |

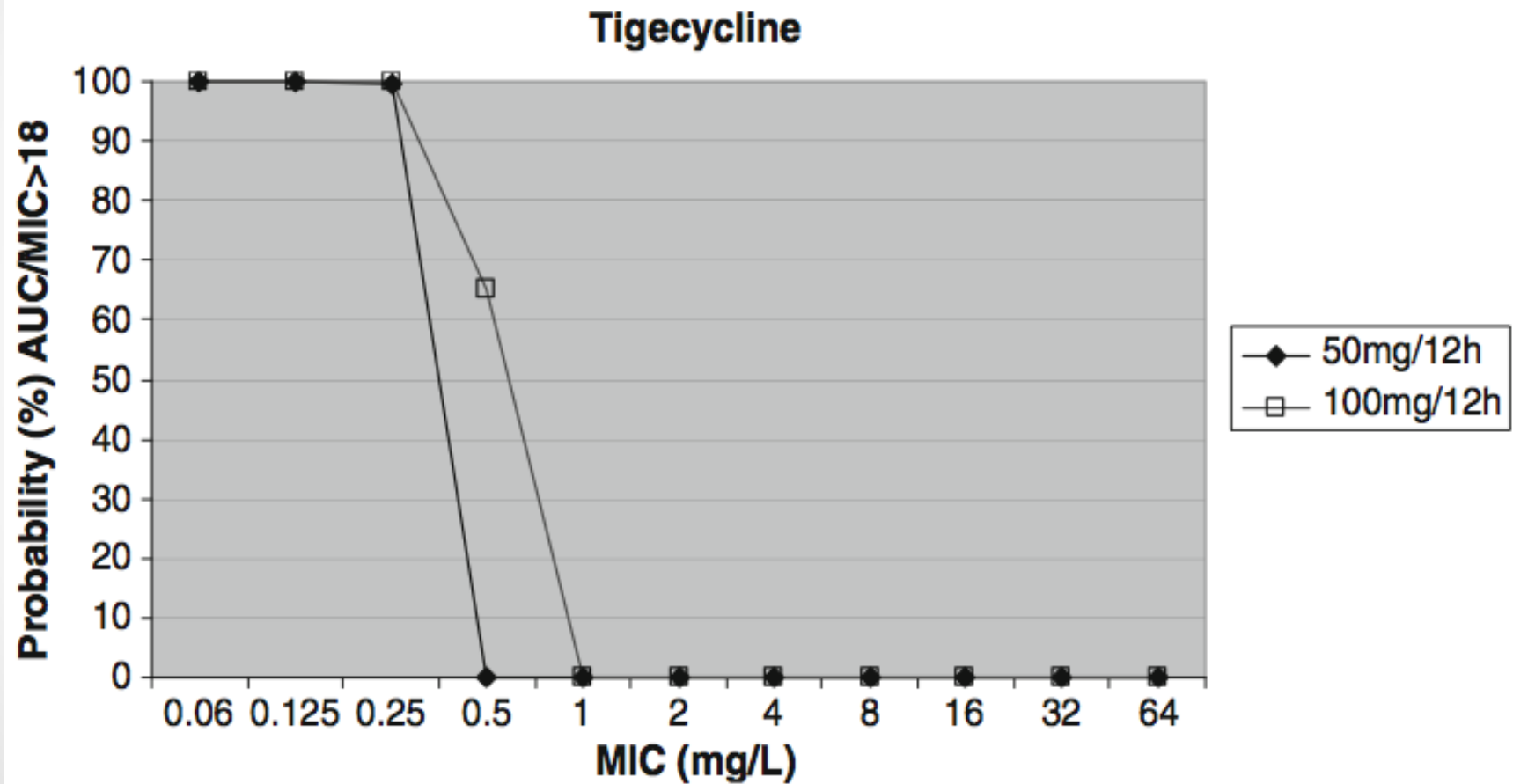
# daptomicina



# linezolid



# tigeciclina



# Fraccion de respuesta acumulada

**Table 3** Expected cumulative fractions of response (CFR) for linezolid, daptomycin, and tigecycline

|                        | Linezolid                                                                              | Daptomycin                                   |                                                                                          |                                                                                                                                                                               |          |          | Tigecycline                                                                              |                                                                                                                                                                               |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | Probability (%)<br>AUC <sub>24</sub> /MIC > 100<br>600 mg q12h                         | Probability (%) AUC <sub>24</sub> /MIC > 666 |                                                                                          |                                                                                                                                                                               |          |          | Probability (%) AUC <sub>24</sub> /MIC > 18                                              |                                                                                                                                                                               |
|                        |                                                                                        | 4 mg/kg                                      | 6 mg/kg                                                                                  | 8 mg/kg                                                                                                                                                                       | 10 mg/kg | 12 mg/kg | 50 mg q12h                                                                               | 100 mg q12h                                                                                                                                                                   |
| Belgium                | 98                                                                                     | -                                            | -                                                                                        | -                                                                                                                                                                             | -        | -        | 82                                                                                       | 100                                                                                        |
| United Kingdom/Ireland | 98                                                                                     | 77                                           | 78                                                                                       | 100   | 100      | 100      | 83                                                                                       | 100   |
| Spain                  | 91  | 98                                           | 99  | 100                                                                                                                                                                           | 100      | 100      | 94  | 100                                                                                                                                                                           |

