

Edició intranet:

Dr Pascual Lozano

Dr Francesc Puigventós

Comissió d'Infeccions

Dra Ana Salas (Unitat Malalties
infeccioses de Medicina
Interna)

Dra Olga Hidalgo (Medicina
Preventiva)

Dr. Ricard Jordà (Cures
Intensives)

Dr. Pascual Lozano (Cirurgia
Vascular)

Dª Teresa Berjano (Medicina
Preventiva)

Dr. Francesc Puigventós
(Farmàcia)

Dr. José Luis Pérez
(Microbiologia)

Dr. Jaume Sauleda
(Pneumologia)

Dr. Albert Pagan (Cirurgia
General i Digestiva)

Dr. JCarlos de Carlos
(Pediatría)

Dr. Antoni Alomar
(Ginecologia)

Dr. Jorge Morlans (Direcció
Médica)

⊕ Infección nosocomial en HUSD:

- Datos de prevalencia Epine 2002

- Datos de incidencia de la infección de la herida
quirúrgica. Año 2002

Dra. Olga Hidalgo. Servicio de Medicina Preventiva

⊕ Sensibilidad antibiótica de los microorganismos más comunes en HSD. Informe 2002

Dr José Luis Pérez, Dra Nuria Borrell, Dr Antoni Oliver. Servicio
de Microbiología

⊕ Informes de evaluación nuevos antiinfecciosos:

Linezolid

Dr Francesc Puigventós, Dr José Luis Pérez, Dr Ricard Jordà,
Dra Ana Salas

Caspofungina

Dr Francesc Puigventós, Dra Ana Salas, Dr Ricard Jordà, Dr
José Luis Pérez

Q Infección nosocomial en HUSD

Dra. Olga Hidalgo. Servicio de Medicina Preventiva

1. Datos de prevalencia. Resultados estudio Epine 2001-2002

E.P.I.N.E	AÑO 2001	AÑO 2002
TOTAL PACIENTES ESTUDIADOS:	692	669
- Hombres	370 (53.47%)	367 (54.86%)
- Mujeres	320 (46.24%)	301 (44.99%)
MEDIA DE EDAD	54.3 (DE: 23.6)	51.2 (DE: 24.8)
PREVALENCIA I. NOSOCOMIAL	6.07%	13.3%
PREV. PACIENTES CON I. NOSOCOMIAL	5.7%	11.66%
Intervalo confianza al 95%	4.04-7.52	9.23-14.09
PREVALENCIA I. COMUNITARIA	20.37%	29.73%
PREV. PACIENTES CON I. COMUNITARIA	17.19%	15.55%
Intervalo confianza al 95%	14.2-19.8	12.8-18.29

E.P.I.N.E	AÑO 2001	AÑO 2002
PREVALENCIA I. NOSOCOMIAL/AREAS:		
- Medicina	4.68%	9.96%
- Cirugía	5.28%	15.42%
- UCI	18.18%	55%
- Gine-Obstetricia	2.17%	5.45%
- Pediatría	16.13%	13.25%
- Otros Servicios	5.88%	

E.P.I.N.E	AÑO 2001	AÑO 2002
LOCALIZACION I. NOSOCOMIAL:		
- Urinaria	4.7%	16.1%
- Quirúrgica superficial	16.3%	18.4%
- Neumonía	27.9%	14.9%
- Inf. dig. no quirúrgica		1.1%
- Otras localizaciones	18.6%	17.2%
- Infección respiratoria	4.7%	5.7%
- Bact. asociada a disposit.	2.3%	2.3%
- Bacteriemia primaria	14%	8%
- Inf. cut. y tej. blandos	2.3%	5.7%
- Quirúrgica profunda		1.1%
- Bacteriemia secundaria		2.3%
- Qca órgano/espacio		
- Infección ocular	2.3%	2.3%
- Infección faríngea	2.3%	2.3%
- Infección oído		1.1%
- Infección boca		1.1%

E.P.I.N.E	AÑO 2001	AÑO 2002
PREVALENCIA DE IHQ	4.61%	10.67%
PREVALENCIA DE IHQ EN CIRUGIA LIMPIA	4.23%	9.72%

E.P.I.N.E	AÑO 2001	AÑO 2002
-----------	----------	----------

MICROORGANISMOS AISLADOS POR GRUPOS/I.N:

- GRAM (+)	52.2%	57.6%
- GRAM (-)	26.1%	36.4%
- Hongos		6.1%

E.P.I.N.E**AÑO 2001****AÑO 2002****ANTIMICROBIANOS USADOS COMO PROFILAXIS****QCA:**

- Cefazolina	30.2%	22%
- Cefuroxima	20.9%	18%
- Amoxi-clavulánico	7%	10%
- Amoxicilina		2%
- Ciprofloxacino	7%	2%
- Clindamicina	7%	18%
- Eritromicina		2%
- Metronidazol	4.7%	4%
- Gentamicina	11.6%	18%
- Tobramicina	2.3%	2%
- Imipenem		2%

2. Datos de incidencia de la infección de la herida quirúrgica. Año 2002

Población: Pacientes intervenidos en quirófanos A y B

Periodo:

Número pacientes estudiados: 192

Resultados	Número pacientes	Número infectados	Incidencia acumulada
LIMPIA	104	5	4,8 %
LIMPIA_CONTAMINADA	60	6	8,3 %
CONTAMINADA	22	12	54,5 %
SUCIA	2	1	50 %

Incidencia global: 11,4%

Informe de la sensibilidad antibiótica de los microorganismos más comunes

Hospital Universitario Son Dureta

Dr José Luis Pérez, Dra Nuria Borrell, Dr Antoni Oliver. Servicio de
Microbiología. Año 2002

El análisis conjunto de los resultados obtenidos con las pruebas de sensibilidad antibiótica realizados en los laboratorios de Microbiología tienen una gran utilidad para el manejo adecuado de los procesos infecciosos, por razones obvias.

En este informe se presentan los datos correspondientes al año 2002 referida a los 16 microorganismos más frecuentemente aislados en nuestro laboratorio y de los que disponíamos de un número de resultados de sensibilidad a cada antibiótico en particular superior a 30 efectivos. Con la excepción de las cepas uropatógenas de *Escherichia coli* comunitarias, el resto de tablas de sensibilidad se refiere a las cepas aisladas de pacientes atendidos en nuestro hospital.

Debido a condicionamientos infraestructurales, no ha sido fácil obtener esta información y es de justicia reconocer el esfuerzo realizado por los Dres. Nuria Borrell y Antonio Oliver, de este Servicio. A partir de los datos crudos de nuestras bases de datos, ha sido necesario someterlos a un análisis crítico y a una depuración, de manera que la información que ahora se presente esté lo más libre posible de sesgos. Somos conscientes de que puede ser mejorada, por ejemplo ampliándola a otros antibióticos de los que se dispone de información primaria dispersa, o refiriéndola a tipos de muestras, procedencia de los pacientes, etc. Aún con todo, creemos que la información que ahora presentamos es fiable.

Al margen de las limitaciones, existe la voluntad en este Servicio de continuar en esta línea en los años próximos. De este forma, dispondremos de un análisis de tendencias más homogéneo y adaptado a nuestro medio. Confiamos que estos datos sean de utilidad, especialmente para nuestros pacientes.

Escherichia coli (cepas de procedencia hospitalaria)

Antibiótico	% cepas sensibles
Ampicilina	39,6
Amoxicilina-clavulanato	90,4
Cefotaxima	95,7

Gentamicina	89,9
Tobramicina	No hay datos
Amikacina	99,7
Ciprofloxacino	77,8
Cotrimoxazol	61,8

Comentarios:

La resistencia a la ampicilina puede considerarse normal; si acaso, ligeramente por encima de los porcentajes habituales de nuestro entorno, aunque no parece ser una diferencia significativa.

- El porcentaje de cepas sensibles a la combinación amoxicilina-clavulanato es la esperable para nuestro medio (90%).
- El 5% de cepas resistentes a la cefotaxima refleja la tendencia creciente al aislamiento de cepas BLEE en esta especie de enterobacteria. Este tipo de resistencia es cruzada con otras cefalosporinas y aztreonam.
- El porcentaje de cepas resistentes a la gentamicina (en torno al 10%) no invalida su utilización clínica. No se justifica su sustitución por la tobramicina, pues comparten mecanismo de resistencia en esta enterobacteria.
- La resistencia al ciprofloxacino (por extensión, al resto de fluoroquinolonas) es lo normal en nuestro medio, dentro de la tendencia al alza que se observa en todos los hospitales.
- El porcentaje de cepas sensibles al cotrimoxazol es moderado y similar a nuestro entorno.

Escherichia coli (cepas uropatógenas comunitarias)

Antibiótico	% cepas sensibles
Ampicilina	39,6
Amoxicilina-clavulanato	94,1
Cefuroxima	93,9
Cefotaxima	99,4
Gentamicina	93,4

Ciprofloxacino	73,5
Nitrofurantoína	91,9
Cotrimoxazol	66,8

dentro de lo esperable para esta especie.

Enterobacter cloacae

Comentarios:

- Se destaca la aparición de cepas BLEE (resistencia a las cefalosporinas de tercera generación) en los urocultivos de la comunidad, aunque su frecuencia relativa es baja por el momento.
- La resistencia al ciprofloxacino es más alta que en las cepas hospitalarias, lo que es lógico dada la utilización de quinolonas en la comunidad.

Antibiótico	% sensibles	cepas
Ampicilina	0,0	
Amoxicilina-clavulanato	0,0	
Cefotaxima	80,5	
Gentamicina	97,9	
Tobramicina	98,9	
Amikacina	99,1	
Ciprofloxacino	98,4	
Cotrimoxazol	96,3	

Klebsiella pneumoniae

Antibiótico	% sensibles	cepas
Ampicilina	0,0	
Amoxicilina-clavulanato	95,6	
Cefotaxima	97,7	
Gentamicina	91,1	
Tobramicina	98,7	
Amikacina	99,2	
Ciprofloxacino	96,7	
Cotrimoxazol	90,9	

Comentarios:

- La resistencia a la ampicilina y a la combinación amoxicilina-clavulanato es intrínseca y universal en esta especie.
- El 20% aproximado de cepas resistentes a la cefotaxima es significativo, aunque esperable. El mecanismo de resistencia que presentan estas cepas (betalactamasa cromosómica inducible) aconseja no utilizar las cefalosporinas como tratamiento único en infecciones graves por esta enterobacteria.

Comentarios:

- La resistencia a la ampicilina es intrínseca en esta especie
- El porcentaje de cepas resistentes a la combinación amoxicilina-clavulanato es reducido y dentro de lo normal en nuestro medio.
- También puede considerarse normal la sensibilidad a la cefotaxima; el 2,3% de resistencia se debe a las cepas BLEE.
- La sensibilidad a los aminoglucósidos está también entre lo esperable para nuestro entorno.
- Lo mismo puede decirse del ciprofloxacino: para esta especie se ha descrito un 5-10% de cepas resistentes en los hospitales españoles.

Morganella morganii

Antibiótico	% sensibles	cepas
Ampicilina	0,0	
Amoxicilina-clavulanato	0,0	
Cefotaxima	79,7	
Gentamicina	84,1	
Tobramicina	97,0	
Amikacina	97,8	
Ciprofloxacino	86,8	
Cotrimoxazol	72,5	

Comentarios:

- Esta especie se comporta de forma similar a *Enterobacter cloacae*.
- La resistencia a la ampicilina y a la combinación amoxicilina-clavulanato es universal en esta especie.
- El 20% aproximado de cepas resistentes a la cefotaxima es significativo, aunque dentro de lo esperable para nuestro medio; se desaconseja el uso de las cefalosporinas como tratamiento único en las infecciones graves.

Proteus mirabilis

Antibiótico	% sensibles	cepas
Ampicilina	62,5	
Amoxicilina-clavulanato	93,5	
Cefotaxima	99,3	
Gentamicina	89,6	
Tobramicina	89,6	
Amikacina	99,2	
Ciprofloxacino	91,2	
Cotrimoxazol	64,0	

Comentarios:

- Los porcentajes de sensibilidad a todos los antibióticos probados se encuentran

Pseudomonas aeruginosa

Antibiótico	% sensibles	cepas
Ceftazidima	84,5	
Piperacilina	84,8	

Piperacilina-tazobactam	84,8
Imipenem	89,5
Meropenem	No hay datos
Tobramicina	94,5
Ciprofloxacino	88,3
Cotrimoxazol	0,0

Comentarios:

- En términos generales, la sensibilidad a los diferentes antibióticos es la habitual para nuestro medio.
- Aunque no disponemos de datos precisos sobre la sensibilidad al meropenem, se resalta su buen perfil de actividad en *P. aeruginosa*.
- Cerca del 95% de las cepas son sensibles a la tobramicina, como cabía esperar.

Stenotrophomonas maltophilia

Antibiótico	% cepas sensibles
Ceftazidima	38,6
Piperacilina	13,9
Piperacilina-tazobactam	34,3
Imipenem	0,0
Meropenem	0,0
Tobramicina	No hay datos
Ciprofloxacino	22,9
Cotrimoxazol	94,2

Comentarios:

- El perfil de sensibilidad más común de nuestras cepas es el típico: resistencia a las carbapenemas y sensibilidad al cotrimoxazol.

Staphylococcus aureus (cepas sensibles a la meticilina)

Antibiótico	% cepas sensibles
Penicilina	17,6
Oxacilina	100,0
Gentamicina	97,6
Eritromicina	85,0
Clindamicina	90,7
Vancomicina	100,0
Teicoplanina	100,0
Cotrimoxazol	98,7
Ciprofloxacino	94,0
Rifampicina	98,9

Comentarios:

- Los porcentajes de sensibilidad en las cepas sensibles a la meticilina son los esperables; el perfil típico de este tipo de cepas es el de resistencia a la penicilina y sensibilidad al resto de antibióticos.

Staphylococcus aureus MRSA (cepas resistentes a la meticilina)

Antibiótico	% cepas sensibles
Penicilina	0,0
Oxacilina	0,0
Gentamicina	26,0
Eritromicina	4,8
Clindamicina	5,4
Vancomicina	100,0
Teicoplanina	100,0
Cotrimoxazol	98,0
Ciprofloxacino	0,6
Rifampicina	98,7
Mupirocina	93,1
Ácido fusídico	93,2

Comentarios:

- Este informe se refiere a cepas aisladas en muestras clínicas; no se incluyen las de estudios de portadores.
- El porcentaje de cepas MRSA sobre el total de cepas de *S. aureus* ha sido del 29 %. Hay que señalar que puede existir un sesgo por repetición de cepas procedentes del mismo paciente.
- La cepa MRSA típica de nuestro hospital muestra el perfil de resistencia a la eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino.
- Las cepas MRSA suelen ser resistentes a la gentamicina.
- La resistencia a la rifampicina y al cotrimoxazol es baja y dentro de lo que cabe esperar.
- No se han detectado cepas resistentes ni con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos (cepas GISA).
- El porcentaje de cepa resistentes a la mupirocina es el que cabe esperar, dada la utilización de este compuesto y la facilidad de desarrollar resistencia durante el tratamiento.
- Las resistencia al ácido fusídico está dentro de lo normal.

Staphylococcus epidermidis

Antibiótico	% cepas sensibles
Penicilina	5,9
Oxacilina	23,1
Gentamicina	46,7
Eritromicina	24,2
Clindamicina	34,1
Vancomicina	100,0
Teicoplanina	99,8
Cotrimoxazol	83,1
Ciprofloxacino	52,8
Rifampicina	80,0

Comentarios:

- Como es conocido, este microorganismo presenta un perfil de sensibilidad más impredecible que en *Staphylococcus aureus*, con una tendencia a la multiresistencia, lo que ocurre también en nuestro hospital.

Enterococcus faecalis

Antibiótico	% cepas sensibles
<i>Ampicilina</i>	100,0
<i>Vancomicina</i>	100,0
<i>Teicoplanina</i>	100,0
<i>Gentamicina de alto nivel</i>	59,0
<i>Estreptomina de alto nivel</i>	50,0

Comentarios:

- Este microorganismo mantiene el perfil de sensibilidad antibiótica que cabría esperar.
- Se resalta que no se han detectado cepas resistentes a la vancomicina en el último año.
- Los porcentajes de alta resistencia a los aminoglucósidos también están dentro de lo normal.

Streptococcus pneumoniae

Antibiótico	% cepas sensibles
<i>Penicilina</i>	56,0 ^a
<i>Cefotaxima</i>	72,0 ^b
<i>Eritromicina</i>	67,5
<i>Clindamicina</i>	74,3
<i>Vancomicina</i>	100,0
<i>Cotrimoxazol</i>	70,2

^aResistencia de alto nivel: 28%; resistencia intermedia: 16%

^bResistencia de alto nivel: 4%; resistencia intermedia: 24%

Comentarios:

- Los porcentajes de resistencia a la penicilina es alto, especialmente las cepas altamente resistentes, cuya frecuencia está por encima de las cifras publicadas en nuestro país. Es necesario profundizar en el análisis de los datos para ver hasta qué punto esta diferencia es significativa.
- Este alto porcentaje de cepas altamente resistentes a la penicilina aconseja ajustar el tratamiento empírico de la neumonía extrahospitalaria a las condiciones clínicas del paciente.
- Las cifras de resistencia a la cefotaxima son normales en el contexto del país, en donde se observa una tendencia al alza en el tiempo; sin embargo, los actuales niveles no se trasladan en modificaciones de la actitud terapéutica de la infección extrameningea.
- El 67% de sensibilidad a la eritromicina es similar al de otros centros del país,

observándose de nuevo una tendencia creciente de las resistencias.

- En términos prácticos, hay que asumir como resistentes a otros macrólidos las cepas con resistencia a la eritromicina; estos datos aconsejan no utilizar estos antibióticos en el tratamiento empírico de la otitis media aguda.

Streptococcus pyogenes

Antibiótico	% cepas sensibles
<i>Penicilina</i>	100,0
<i>Cefotaxima</i>	100,0
<i>Eritromicina</i>	76,6
<i>Clindamicina</i>	87,2
<i>Vancomicina</i>	100,0

Comentarios:

- La resistencia a los macrólidos es la normal, dentro de la tendencia al alza que se observa en los hospitales españoles.
- Esta especie sigue manteniendo la sensibilidad a los betalactámicos y a los glucopéptidos.

Streptococcus agalactiae

Antibiótico	% cepas sensibles
<i>Penicilina</i>	100,0
<i>Cefotaxima</i>	100,0
<i>Eritromicina</i>	80,6
<i>Clindamicina</i>	83,9
<i>Vancomicina</i>	100,0

Comentarios:

- El perfil de sensibilidad de las cepas de *S. agalactiae* es el esperable: esta especie sigue manteniendo la sensibilidad a los betalactámicos y a los glucopéptidos.

Haemophilus influenzae

Antibiótico	% cepas sensibles
<i>Ampicilina</i>	82,9
<i>Amoxicilina-clavulanato</i>	97,9
<i>Cefuroxima</i>	98,5
<i>Cefotaxima</i>	100,0
<i>Claritromicina</i>	97,8
<i>Ciprofloxacino</i>	98,5

Comentarios:

- El porcentaje de cepas sensibles a la combinación amoxicilina-clavulanato es muy elevado; hay que considerar este antibiótico como tratamiento empírico de la otitis media aguda (es activo también frente al neumococo en esta localización).

- Las cefalosporinas probadas continúan mostrando una excelente actividad frente a nuestras cepas.
- La sensibilidad a la claritromicina está dentro de lo esperable; la elevada actividad de este macrólido frente a este microorganismo no se traslada necesariamente a la eritromicina, que presenta baja actividad intrínseca.

Bacteroides fragilis

Antibiótico	% cepas sensibles
Amoxicilina-clavulanato	87,5
Cefoxitina	87,5

Impenem	96,2
Clindamicina	59,3
Metronidazol	100,0

Comentarios:

- La frecuencia de cepas resistentes a la amoxicilina-clavulanato y a la cefoxitina es similar a lo descrito en otros hospitales de nuestro entorno.
- Existe un alto porcentaje de cepas resistentes a la clindamicina, habitual en nuestro medio.
- Las cepas de *B. fragilis* continúan siendo uniformemente sensibles al metronidazol.

Linezolid

**Informe para la Comisión de Infecciones y política antibiótica HUSD
24-01-2003**

Coordinador del informe: Francesc Puigventós. Autores: Francesc Puigventós, José Luis Pérez, Ricard Jordà, Ana Salas, Iziar Martínez-López.

1.- Identificación del fármaco:

Linezolid (Zyvoxid) vial 600 mg, comp 600 mg.

2.- Solicitud:

Comisión de Infecciones HUSD.

3.- Área descriptiva del medicamento.

Linezolid (Zyvoxid) 600 mg en solución para infusión de 300 ml (2 mg/ml). PVP: 70,4 €. PVL por frasco: 64,7 €. Linezolid (Zyvoxid) 600 mg comp. PVP: 70,4 €, PVL por comp: 64,7 €
Lab. Pharmacia.

Grupo farmacológico: J01XX. Oxazolidinonas.

4.- Área de acción farmacológica.

4.1- **Indicaciones clínicas** formalmente aprobadas en España (ficha técnica):

Linezolid está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Neumonía nosocomial.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Para determinar si Linezolid es un tratamiento adecuado, deberán tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencias de las bacterias gram positivas a los antibióticos. Si se sospecha o se ha documentado un patógeno gram negativo concomitante, será necesario administrar un tratamiento combinado.

4.2 **Estructura y mecanismo de acción.** (Ficha técnica)

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, una nueva clase de antibióticos. Linezolid inhibe selectivamente la síntesis de proteínas de las bacterias mediante un mecanismo de acción específico. Específicamente, se une al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) impidiendo la formación del complejo de iniciación funcional 70S que es un componente esencial del proceso de translación. *In vitro*, el efecto postantibiótico (EPA) de Linezolid para el *Staphylococcus aureus* fue de 2 horas aproximadamente. En modelos animales, el EPA *in vivo* fue de 3.6 y 3.9 horas para el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente.

4.3 **Posología** (ficha técnica).

-600 mg/12 h IV/oral durante 10-14 días en neumonía y en infecciones de piel y tejidos blandos. Las infecciones asociadas a bacteriemia no requieren incrementar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento.

-Pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{CR} < 30 ml/min): No se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes. Ya que se desconoce qué significación clínica tiene exponer a estos pacientes a altas concentraciones (hasta 10 veces) de los dos metabolitos principales de linezolid, este medicamento se utilizará con especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave y se administrará únicamente si el beneficio esperado supera al riesgo teórico.

-Farmacocinética. Biodisponibilidad del 100 % vía oral.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Eficacia microbiológica.

Activo frente a estafilococos, neumococos, estreptococos y enterococos (incluyendo cepas resistentes a penicilina, meticilina y vancomicina). Su espectro incluye *E. faecalis*, a diferencia de quinupristina-dalfopristina. Activo frente a bacilos gram positivos (*Clostridium*, *Corinebacterium*, *Listeria*, *Bacillus*). Aunque se ha comunicado una cierta actividad *in vitro* frente a algunas bacterias gram negativas, por el momento no existe base sólida suficiente para avalar su utilización, ni experiencia clínica que demuestre su eficacia.

Gérmenes sensibles:	Gérmenes resistentes
-Aerobios Gram positivos:	-Anaerobios
<i>Enterococcus faecalis</i>	Gram positivos: Haemophilus
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Clostridium</i> influenzae
<i>Staphylococcus aureus</i>	perfringens Moraxella
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>	Peptostreptococcus catarrhalis
<i>Streptococcus agalactiae</i>	anaerobius Especies de
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Especies de Neisseria
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Peptostreptococcus de Enterobacteriaceae
Grupo de estreptococos C	ccus e
Grupo de estreptococos G	Especies de Pseudomona

Resistencias.

Se han comunicado casos de *E. faecium* que han desarrollado resistencia a Linezolid (Micromedex 2002) y se recomienda que se realicen pruebas de sensibilidad antes de iniciar la terapia. También se ha comunicado un caso de *S. aureus* que desarrolló resistencia a Linezolid. (Micromedex 2002), durante el tratamiento, así como se han comunicado epidemias de Estafilocos resistentes al antibiótico.

Resistencia cruzada. El mecanismo de acción de Linezolid difiere de los de las otras clases de antibióticos. Los estudios *in vitro* con aislados clínicos (incluyendo estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina y estreptococos resistentes a penicilina y a eritromicina) indican que Linezolid es normalmente activo frente a microorganismos resistentes a una o más clases de antimicrobianos.

Frecuencia de mutantes resistentes. La frecuencia de mutantes resistentes a Linezolid *in vitro* es de 1×10^{-9} a 1×10^{-11} y está asociada a mutaciones puntuales en el 23S rRNA. En los ensayos clínicos se aislaron microorganismos resistentes a Linezolid en seis pacientes infectados por *E. faecium* (cuatro pacientes habían recibido 200 mg/12 h y dos pacientes 600 mg/12 h). En el programa de acceso expandido se aislaron microorganismos resistentes a Linezolid en ocho pacientes con *E. faecium* y uno con *E. faecalis*. Todos los pacientes presentaban prótesis que no se retiraron o abscesos no drenados.

5.2 Eficacia clínica. Ensayos clínicos.

a-Comparación con tratamientos de referencia

Se dispone de 6 ensayos clínicos comparativos, dos en neumonía de origen comunitario, uno en neumonía hospitalaria, dos en infecciones de piel y tejidos blandos y uno en MARSa (Prescire 2002, Diekema DJ 2001; Stevens DL 2002; Perry CM 2001; Rubinstein E 2001; Stevens DL 2000). En ninguno de estos estudios Linezolid presenta tasas de curación clínica o bacteriológica superior a los tratamientos con los que se compara (ver tablas 1-4). No hay estudios comparativos con quinupristina-dalfopristina.

Tabla 1. Neumonía de origen comunitario

Referencia	Num. de pac.	Método	Tratamiento comparado (dosis día)	Duración media(días)	% Curación Clínica	P	% Curación bacteriol.	P
Perry 2001, Prescire 2002	747	No ciego	Linezolid 1200 mg IV + oral Ceftriaxona 2 g IV+ Cefpodoxima 400 mg oral	11	86,3 % 82,1 %	Ns	87,0 % 81,8 %	Ns
Perry 2001, Prescire 2002	540	Simple ciego	Linezolid 1200 mg oral Cefpodoxima 400 mg oral	11	84,5 % 89,9 %	Ns	86,0 % 87,5 %	Ns

Tabla 2. Neumonía de origen nosocomial

Referencia	Num. De pacientes	Método	Tratamiento comparado (dosis día)	Duración media (días)	% Curación Clínica	P	% Curación bacteriológica	P
Perry 2001, Prescire 2002, Rubinstein 2001	396	Doble ciego	Linezolid 1200 mg IV +Aztreonam Vancomicina 2 g + Aztreonam	9	57,4 % 60,2 %	ns	64,8% 65,9%	Ns

Tabla 3. Infecciones complicadas piel tejidos blandos

Referencia	Num. De pacientes	Método	Tratamiento comparado (dosis día)	Duración media (días)	% Curación Clínica	P	% Curación bacteriológica	P
Perry 2001, Prescire 2002, Stevens 2000	826	Doble ciego	Linezolid 1200 mg IV + oral Oxacilina 8 mgIV+dicloxacilina 2 g oral	13	89,8 % 85,3 %	ns	85,1 % 82,4 %	Ns
Perry 2001, Prescire 2002	183	Doble ciego	Linezolid 1200 mg IV + oral Flucloxacilina 2 g IV u oral	12	94,4 % 85,3 %	ns	93,3 % 89,3 %	Ns

Tabla 4. Infección por S. Aureus meticilin resistente (MARSA)

Referencia	Num. De pacientes	Método	Tratamiento comparado (dosis día)	Duración media (días)	% Curación Clínica	P	% Curación bacteriológica	P
Stevens DI 2002	460	No ciego	Linezolid 1200 g IV +oral Vancomicina 2 g IV	12	80,2 % 72 %	ns	64,4% 61,2%	Ns

b-Estudios no comparativos

Se han descrito casos puntuales de tratamientos de infecciones por enterococos vancomicina resistentes con buenos resultados (Micromedex 2002).

Tipo estudio	Población	Indicación	Fármacos/Dosis	Eficacia
Caso Report (Anthony y col 2000)	Paciente 25 Años	Infección S.aureus(MRSA) 2ª a trasplante riñon	<u>Linezolid</u> : 600 mg IV 5 días seguido de 600 mg ORAL 10 días durante 2 semanas mas	No evidencias de infección mas
Serie de Casos (Chien y col 2000)	Un Paciente con parotiditis debida a S.aureus MRSA Paciente con Absceso epidural por S.aureus MRSA	<u>Linezolid</u> 600 mg/12 horas 3 semanas	Curación de infección	
Abierto multicéntrico en fase II (Kaplan y col)	Pediátrica N=78 (66 evaluables)Edad 1-17 años	Neumonía comunitaria 61 presentaron evidencia radiológica, 18 efusión pleural de los que 9 tuvieron drenaje. Strep Pneumoniae, Streptococcus grupo-A S aureus	<u>Linezolid</u> 10 mg/kg/12 horas IV seguido Oral a 4,8 días	86% Afebriles a los 6 días de tratamiento
Series de Casos (Chien y col 2000; Shaikh y col 2001; Babcock y col 2001; Mcneil y col 2000; Noskin y col 2000) BirminghamMC 2003	N=796	Enterococo Vancomicin Resistente Distintos tipos infección (endocarditis, meningitis, infección debida a catéter central)	Linezolid 600 mg/12 horas	Se mostró efectivo en este tipo de infección.
Uso compasivo		Distintos tipos en infecciones gram+ multiresistentes	Linezolid 600 mg/12h iv u OR	Curación 73 %

6. Evaluación de la seguridad

-Efectos adversos generales. La información aportada se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2.000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de Linezolid hasta un máximo de 28 días. Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó acontecimientos adversos; los notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (4.2%), náuseas (3.3%), cefalea (2.1%) y candidiasis oral (0.8%) y vaginal (1.1%). Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a suspender el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada

con el fármaco. Ver en ficha técnica relación completa.

Experiencia post-comercialización: Se han comunicado casos de anemia, leucopenia, neutropenia, trombopenia y pancitopenia.

Mielosupersión: Linezolid puede causar mielosupresión dependiente de la duración del tratamiento y reversible. Se presentan trombopenias y anemias, sobre todo los tratados más de 2 semanas. Un estudio de los ensayos publicados encuentra un 4,8 % de anemia, un 2,2 % de trombocitopenia (hasta un 7,4 % en un programa de uso compasivo ref: *Birmingham MC 2003*) y 0,8 % de neutropenia. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se suspende el tratamiento.

El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia, trombocitopenia, que reciban medicaciones concomitantes que puedan disminuir la hemoglobina y los recuentos hemáticos o afectar adversamente el recuento o la función plaquetaria, que presenten insuficiencia renal grave o reciban más de 10-14 días de tratamiento.

Se recomienda además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal.

-Interacciones. Linezolid es un IMAO reversible y puede interactuar con agentes adrenérgicos y serotoninérgicos (alimentos con tiramina, dopamina, adrenalina, pseudoefedrina; precaución con antidepresivos ISRS -fluoxetina, paroxetina,...). No debe utilizarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoaminooxidasas A o B (p. ej., fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma de dicha medicación.

-Contraindicaciones (ficha técnica): A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, Linezolid no se administrará a pacientes con las siguientes patologías de base o que estén en tratamiento con las siguientes medicamentos:

-Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirototoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoafectivas, estado confusional agudo.

-Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₁ de serotonina (triptanos); simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p. ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p. ej. dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.

-Evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p. ej., queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja).

7.- Área económica

7.1 Coste tratamiento comparado.

	Coste por vial		dosis/día	Coste 10 días de tratamiento	
	Euros	Ptas		€	ptas
Quinupristina-Dalfopristina 500 mg	46,28	7.700	500mg/8h11	1.388 €	231.010
Vancomicina 1 g	5,42	902	1g/12h	108 €	18.040
Teicoplanina 400 mg	39,48	6.569	400 mg/24h	395 €	65.690
Linezolid oral o iv 600 mg*	64,7	10.765	600 mg/12 h	1.294 €	215.300

*el precio de comp. y iny. es el mismo.

7.2 Coste eficacia.

-La eficacia en infecciones por gérmenes sensibles es similar a los tratamientos de referencia estudiados en los ensayos clínicos (Vancomicina, Teicoplanina, Cloxacilina, Cefalosporinas), por lo que en este tipo de infecciones, su empleo sería mucho más costoso sin aportar ventajas, si solo consideramos el coste del medicamento. Linezolid tiene la ventaja de su administración oral lo que teóricamente permite dar de alta al paciente antes y ahorrar estancia hospitalaria.

Ello ha sido estudiado en un artículo de análisis farmacoeconómico (Li 2001) que compara Linezolid y Vancomicina en infecciones de piel y tejidos blandos con MARSA. Concluye que los pacientes con Linezolid requirieron una media de 5 días menos de hospitalización, aunque el tratamiento fue algo más largo (1-2 días con Linezolid que con Vancomicina), globalmente Linezolid es mejor opción desde el punto de

vista farmacoeconómico (Li 2001). Sería conveniente realizar un estudio con los datos propios de nuestro hospital, aunque previamente hay que plantear si para esta indicación Vancomicina y Linezolid están al mismo nivel (Linezolid debe reservarse para no inducir resistencias y seguramente debería compararse con Quinupristina-Dalfopristina en vez de Vancomicina).

-Comparado con Quinupristina-Dafopristina, y suponiendo la misma eficacia (de hecho no se dispone de estudios), Linezolid es algo más económico (1294 € vs 1388 € para 10 días de tratamiento). Teniendo en cuenta que Linezolid se puede administrar vía oral, sería algo más económico.

7.3 Estimación del número de pacientes año

Si se aprueba su uso restringido, puede estimarse en 10-20 pacientes por infecciones por gérmenes resistentes a Vancomicina o que

no la toleran. En caso de brote epidémico, podría ser superior.

7.4 Estimación del impacto económico global para el hospital.

10-20 pacientes/año x 1.294 € = 12.940-25.880 € (2.153.035 ptas- 4.306.000 ptas) / año

8.- Área de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

Linezolid se presenta como un antibiótico de un nuevo grupo, eficaz en el tratamiento de cocos gram + multiresistentes. Alternativa en infecciones por *S. aureus* o *S. epidermidis* meticilin resistentes, neumococos y enterococos resistentes a vancomicina. Su eficacia en tratamiento de infecciones que no responden a Quinupristina-Dalfopristina y su lugar en terapéutica en relación a este antibiótico precisa de estudios adicionales.

a)Eficacia:

-Similar a otros antibióticos con los que se ha comparado en neumonías nosocomiales (aprox. 60 % de curaciones clínicas), en neumonías comunitarias (aprox 85 % de curaciones clínicas) y en infecciones de piel y tejidos blandos (aprox. 90 % de curaciones clínicas) producidas por cocos grampositivos. No hay estudios comparativos con quinupristina-dalfopristina. No hay datos suficientes en meningitis, osteomielitis, endocarditis.

-Eficaz en infecciones de diversas localizaciones por Enterococos resistente a vancomicina.

-Ello lo hace como terapia de rescate en infecciones severas por gram positivos sin respuesta y/o toxicidad al tratamiento con glicopéptidos.

b) Seguridad:

Puede producir mielosupresión (trombopenia, anemia, leucopenia). Interacciona con diversos fármacos por su actividad IMAO.

c) Resistencias microbianas:

Recomendable emplear solo en infecciones documentadas por *E. faecium* vancomicina resistente y oros grampositivos vanco resistentes. Se han comunicado casos de resistencia a estafilocos y a enterococos.

d) Administración.

Se puede administrar vía IV y vía oral, ya que presenta una biodisponibilidad del 100 %.

e) Coste.

Unas 215.000 ptas/ tratamiento, muy superior a los tratamiento de referencia, y similar al de Quinupristina-Dalfopristina. El coste día de tratamiento es el mismo vía oral o iv.

8.2 HUSD: Condiciones de uso :

-Terapia de rescate en infecciones severas por gram positivos sin respuesta y/o toxicidad al tratamiento con glicopéptidos.

-Infecciones documentadas por *E. faecium* vancomicina resistente.

-Quinupristina-Dalfopristina y Linezolid presentan indicaciones similares y en ausencia de estudios comparativos directos, se plantea la elección de uno u otro en función del perfil de toxicidad e interacciones (Para Linezolid: Mielosupresión e interacciones con medicamentos con efecto IMAO; para Quinupristina-dalfopristina interacciones relacionadas con el citocromo P450) y en la posibilidad de tratamiento secuencial vía oral con Linezolid.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados

Cuando se den las condiciones.

8.4 Conclusiones

Incluir como antibiótico de reserva para las indicaciones y condiciones de uso señaladas. Cuando se disponga de nuevas evidencias sobre su eficacia en osteomielitis, meningitis, endocarditis o neumonías nosocomiales por estafilocos meticilin resistentes, se reevaluará.

9.- Bibliografía.

- Stevens DL Clin Infect Dis 2002;34:1481-90
- Li Z et al. Pharmacotherapy 2001; 21(3):263-274.
- Anónimo. Prescrire 2002, 22,233:735-9
- Diekema DJ et al 2001; Lancet 2001, 358:1975-82
- Stevens DL et al Clin Infect Dis 2002; 34: 1481-90
- Perry CM et al Drugs 2001; 61,4:525-51
- Rubinstein E et al Clin Infect Dis 2001; 32:402-12
- Stevens DL et al Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3408-13
- Antony SJ,. Clin Infect Dis 2000; 29:1342-1343.
- Chien JW,. Clin Infect Dis 2000; 30:146-151.
- Kaplan SL,. Pediatr Infect Dis J 2001; 20(5):488-494.
- Shaikh ZHA,. Scand J Infect Dis 2001; 33:375-379.
- Babcock HM;. Clin Infect Dis 2001; 32:1373-1375.
- McNeil SA, Clin Infect Dis 2000; 30:403-404.
- Noskin GA,. Clin Infect Dis 2000; 28:689-690.
- Rana B. J Antimicrob Chemother 2002, 50:747-50
- Daum RS Crit Care Med 2001, 29 (suppl) N92-N96
- Livmore DM. J Antimicrob Chemother 2000; 46:347-50
- Chien JW Clin Infect Dis 2000; 30:146-51
- Plouffe JF. Clin Infect Dis 2001; 31 (suppl 4) S144-9
- Amen PW Am Fam Physician 2002, 65,4: 663-70
- Bain KT Ann Pharmacother 2001; 35:566-75
- Moellering RC. Ann Intern Med 2003; 138:135-42
- Carmona PM et al: Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21 (1): 30-41.
- Birmingham MC et al. CID 2003; 36: 159-68

Caspofungina

Informe para la Comisión de Infecciones y política antibiótica HUSD
22-10-2002

Coordinadora del informe: Ana Salas. Autores del informe: Francesc Puigventós, Ana Salas, Ricard Jordá, José Luis Pérez

1.- Identificación del fármaco :

Caspofungin MSD vial 50 mg y vial 70 mg

2.- Solicitud:

Dr.J Besalduch. Servicio de Hematología. 27-08-2002.

3.- Area descriptiva del medicamento

Caspofungina vial de 50 mg y vial de 70 mg. Nombre comercial Caspofungin MSD. Coste para el hospital (P.V.L -2% descuento+4 % de IVA):.Vial 70 mg: 619,7 €; Vial 50 mg: 487,2 €. Grupo Terapéutico ATC: J02AX04. Antimicóticos vía sistémica

4.- Area de acción farmacológica.

Indicación clínica formalmente aprobada en

España: Tratamiento de la aspergillosis invasora en pacientes adultos que son refractarios o intolerantes a la anfotericina B y/o itraconazol. La resistencia se define como la progresión de la enfermedad o la falta de mejoría después de un mínimo de 7 días de anteriores dosis terapéuticas de terapia antifúngica. (Informe técnico)

Mecanismo de acción. Es un lipopéptido de la familia de las equinocandinas, obtenido por fermentación. Actúa inhibiendo la síntesis del glucano, un componente que forma parte de las paredes celulares de hongos patógenos. Es el representante de una nueva familia de antimicóticos.

Posología:

Dosis única de carga de 70 mg el primer día, seguido de 50 mg/día los días siguientes. Vía intravenosa en infusión lenta de 1 hora.

No es necesario ajustar dosis en insuficiencia renal.

Disminuir dosis de mantenimiento a la mitad en caso de insuficiencia hepática moderada.

Mantener dosis de 70 mg/día en pacientes de más de 80 Kg.

Duración tratamiento:

En general el tratamiento debe seguir durante al menos 7 días después de la desaparición de los síntomas

Pediatría: No se recomienda en menores de 18 años

Farmacocinética:

Farmacocinética no lineal. Se une a la albúmina en un 97 %: La distribución a los tejidos alcanza el máximo a los 1,5 -2 días después de la dosis. Tiene una semivida beta de 9-11h y una semivida gamma de 45 h. Durante las primeras 30 h existe poca excreción o biotransformación. La excreción es lenta y la semivida terminal de 12 a 15 días. Por orina solo se excreta 1,4 % de la dosis. Ausencia de penetración relevante en el sistema nervioso central (Maschmeyer G 2002)

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Eficacia microbiológica.

Sobre Aspergillus abarca a A fumigatus, A. flavus, A. niger, A. nidulans y A. terreus con CMI entre 0,24-2 mg/l.

Candida: La CMI para C albicans oscila entre 0,6 y 1 mg/l y es inferior a 2 para C dubliniensis, C glabrata, C kefyr, C guillemondii, C krusei, C tropicalis, C lipolitica tanto sensibles como resistentes a anfotericina B azoles y flucitosina.

Otros hongos: Se ha mostrado activa frente a Fusarium spp., Pseudoallescheria boydii, Acremonium spp, Paecilomyces spp

Sobre Rhizopus tiene menor actividad que Anfotericina B

Actividad moderada frente a Histoplasma capsulatum con CMI 8-32 mg/l

Actividad moderada frente a Criptococo neoformans con CMI > 8 mg/l

No se conoce actividad in vitro frente a P carinii

5.2 Eficacia clínica.

Ensayos clínicos en Aspergillosis

a-Comparación con placebo. No se dispone de estudios clínicos

b-Comparación con Anfotericina B .No se dispone de estudios clínicos

c-Estudios no comparativos en Aspergillosis.

Hay dos estudios. El primero es un estudio clínico prospectivo, no comparativo y no publicado, que incluyó 69 pacientes con una aspergilosis extrapulmonar probada o aspergilosis pulmonar probada o probable. Los pacientes eran refractarios al tratamiento por alguna de las formulaciones de Anfotericina B o por Itraconazol, o bien los pacientes eran intolerantes a dichos tratamientos. Fueron evaluables 56 pacientes, 54 recibieron al menos una dosis de Caspofungina. Tras la administración de Caspofungina un 35,4% de los refractarios y un 70 % de los intolerantes presentaron mejoría, ver tabla. Cabe señalar la escasa eficacia en neutropénicos. Ver tabla. (Maertens J ICAAC 2000) (Drugs 2001)

Estudio prospectivo no comparativo		Pacientes evaluables	Presentaron mejoría clínica y radiológica (respuesta completa o parcial) n° y IC 95%	Porcentaje de pac. 22/54 (40,7%)
69 pacientes refractarios o intolerantes, 58 evaluables (Hiemenz J 2001), (Drugs 2001) (Informe EMEA)	Total	54		
	Refractarios	44	15/44 (34,1%)	20,5 - 49,9 %
	Intolerantes	10	7/10 (70%)	34,8 - 93,3 %
	Neutropénicos	11	2/11 (18,2%)	2,3 - 51,8 %
	No neutropénicos	43	20/43 (46,5%)	31,2 - 62,3 %

El segundo estudio es una comparación histórica. Se comparan los resultados del estudio anterior con una cohorte retrospectiva de 206 pacientes (Hiemenz J 2001), (Drugs 2001).

Estudio comparativo con una cohorte histórica		Presentaron mejoría clínica y radiológica	Estudio 019	Cohorte histórica 1995-1998
	Global	41 %	63 pacientes, con Caspofungina	214 pacientes, trat tradicional
	Neutropénicos	14 %		
	No neutropénicos	49 %		

Ensayos clínicos en Candidiasis

Hay varios estudios para esta indicación que comparan Anfotericina B y Caspofungina,

realizados en Esofagitis por candidas (Villanueva A CID 2001) y en Candidiasis orofaríngea y esofágica (Arathonn EG 2002). Presentan una eficacia similar, y Caspofungina presenta mejor perfil de efectos secundarios. Dado que para esta indicación Caspofungina no está aprobada, se pospone su evaluación.

5.3 Metaanálisis y otros estudios de revisión y evaluación de fuentes secundarias.

Revista Prescrire 2002, Micromedex 2002, Editorial JAC 2002, Drugs 2001. Aportan información adicional poco relevante para la indicación que se estudia.

6. Evaluación de la seguridad

-Efectos adversos.

- Síntomas generales: Fiebre (2,9%),nauseas (2,9%), vómitos, diarrea (2,9%)
- Alteración función renal : No se han descrito casos de nefrotoxicidad aguda atribuibles a Caspofungina, su perfil es mejor que el de Anfotericina B
- Hepatotoxicidad: 11 % de los pacientes
- Anemia
- Exantema < 5 %,
- Tromboflebitis 16 %

-Interacciones

Estudios in vitro demuestran que el fármaco no inhibe ninguna enzima del sistema del Citocromo P450 (CYP). En estudios clínicos, la ciclosporina A aumenta el AUC de Caspofungina un 35%. Caspofungina no aumenta los niveles plasmáticos de ciclosporina. Al administrar los dos fármacos se objetivó aumento de GOT/GPT por lo que se recomienda la utilización limitada de ambos fármacos y en todo caso monitorizar función hepática. Caspofungina disminuye la concentración de Tacrolimus en un 25 %, por lo que es obligado monitorizar niveles de fármaco. Rifampicina produce un aumento de la AUC de Caspofungina de 60% y un aumento de la concentración del 170%, este efecto disminuye con el tiempo. Uso de Caspofungina con Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Dexametasona, Fenitoina o Carbamacepina puede producir disminución del AUC de Caspofungina. Se recomienda aumentar la dosis a 70 mg/día. No alteraciones en concentraciones de Anfotericina B, Itraconazol o Micofenolato al administrarse conjuntamente con Caspofungina

7.- Area económica

7.5 Coste tratamiento comparado.

El coste de Caspofungina para 30 días de tratamiento es de 14.616 € (2.431.890 ptas). A dosis equivalentes es intermedio entre Abelcet y Ambisome (un 22% superior Abelcet , y 13 % a 30 % inferior a Ambisome, y muy superior a Fungizona, ver tabla).

Coste anual por paciente comparado (ptas)

	Dosis	Dosis dia pac 65 Kg	Viales/ dia	Coste vial	Coste 30 dias de tratamiento	
Anfotericina B	1 mg/Kg/día	65 mg	2 de 50	21,71 €	3.612 ptas	1.302 € 216.720 ptas
Anfotericina B lipídica	5 mg/Kg/día	325 mg	4 de 100	99,38 €	16.536 ptas	11.926 € 1.984.320 ptas
Anfotericina B liposomal	3 mg/Kg/día	195 mg*	4 de 50*	141,19 €	23.492 ptas	16.943 € 2.819.040 ptas*
Caspofungina	50 mg/día	50 mg	1 de 50	487,20 €	81.063 ptas	14.616 € 2.431.890 ptas

*Para un paciente de 70 Kg se emplearían 5 viales de Ambisome/día y el coste ascendería a 21178 € (3.523.800 ptas)

7.6 Coste eficacia incremental.

Al no haber estudios comparativos directos, es difícil de establecer. Si suponemos un tratamiento de 30 días con Caspofungina comparado con seguir con el mismo tratamiento de Anfotericina B en el mismo periodo, con las tasas de mejoría adicional del estudio de Maertens J, tendríamos un coste incremental positivo respecto a Abelcet y Fungizona y negativo respecto a Ambisome (ver tabla). Sin embargo seguramente está infraestimado ya que es de esperar alguna tasa de curación superior si se siguiera con el tratamiento de Anfotericina B y también debe tenerse en cuenta los IC 95 %. También en algún subgrupo el escaso beneficio adicional, como por ejemplo en los pacientes neutropénicos.

Ref:	Respuesta adicional	NNT	Abelcet	Ambisome	Fungizona
Maertens J	40,7%	2,46	+6617€ (1101043 ptas)	-5724€ (952.463 ptas)	+ 32752 (5.449.54 7 ptas)

7.7 Estimación del número de pacientes año

¿10 pacientes año?

7.8 Estimación del impacto económico global para el hospital.

Si sustituye a Ambisome en 10 pacientes/año, una media de 15 días (150 días total) puede representar disminuir el coste en un 13%-30 % (11.600 €-32.800€) anuales.

8.- Area de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- Eficacia:** Permite el rescate de pacientes con Aspergillois invasiva refractarios a Anfotericina B, pero la evidencia se basa en un solo estudio no comparativo, con pocos pacientes y pendiente de publicar
- Seguridad:** Mejor perfil renal y de tolerancia que Anfotericina B
- Coste:** Intermedio entre Abelcet y Ambisome
- Lugar en terapéutica:** Condiciones aprobadas

8.2 Condiciones de uso en el hospital

Fármaco de uso restringido con indicaciones estrictas

8.3 Indicaciones y servicios aprobados

Tratamiento de la aspergillosis invasiva en pacientes que muestran intolerancia o ineficacia del tratamiento con Anfotericina B o Itraconazol
Uso en los Servicios que lo soliciten si cumplen los criterios de uso

8.4 Conclusiones

Se aprueba la inclusión del fármaco en la Guía como antifúngico de uso restringido con indicaciones estrictas

9.- Bibliografía

- Maschmyer G. J Antimicrob Chemother. 2002; 49:239-41
Keating Gm et al Drugs 2001; 61,8:1121-29
Anónimo: Caspogungine. Prescrire; 2002; 22,230:499-51
Informe técnico MSD
Maertens J et al: Comunicación nº 1103 al ICAAC. Toronto Canadá. 2000
Hiemenz L et a. Comunicación 22 – Washington 2001
Arathoon EG et al: Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46,2: 451-57
Villanueva A et al: CID 2001, 33 : 1529-35
EMA informe 2001 European Public Assessment Report, internet.

Otras referencias:

- Abruzzo GK, Flattery AM, Gill CJ et al: Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872): eficacias in mouse models of disseminated aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(11):2333-2338.
- Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM et al: Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(9):2310-2318.
- Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM et al: Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(9):2310-2318.
- Anon: Caspofungin. Drugs 1999; 1(2):165-167.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V et al: In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against Aspergillus and Fusarium isolates. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(1):327-330.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V et al: In vitro susceptibility testing methods for caspofungin (CAS) against Aspergillus (ASP) and Fusarium (FUS) isolates (abstract 160). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 26-29, 1999, San Francisco, CA, p. 546.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V et al: In vitro synergy studies with caspofungin and amphotericin B against Aspergillus and Fusarium (abstract 932). Abstracts of the 40th ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada, p. 368.
- Bachmann SP, Perea S, Kirkpatrick WR et al: In vitro activity of Cancidas (MK-0991) against Candida albicans clinical isolates displaying different mechanisms of azole resistance (abstract 196). Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada, p. 368.
- Balani SK, Xu X, Arison BH et al: Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine. Drug Metab Dispos 2000; 28(11):1274-1278.

10. Barchiesi F, Schimizzi AM, Fothergill AW et al: In vitro activity of the new echinocandin antifungal, MK-0991, against common and uncommon clinical isolates of *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:302-304.
11. Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK et al: In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(11):2326-2332.
12. Chiller T, Farrokhsad K, Brummer E et al: Influence of human sera on the in vitro activity of the echinocandin caspofungin (MK-0991) against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(12):3302-3305.
13. Chiller T, Farrokhsad K, Brummer E et al: The influence of human sera on the in vitro activity of MK-0991 against *Aspergillus fumigatus* (abstract 153). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 26-29, 1999, San Francisco, CA, p. 544.
14. Del Poeta M, Schell WA & Perfect JR: In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(8):1835-1836.
15. Ernst EJ, Klepser ME, Ernst ME et al: In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33:75-80. 1
16. Ernst JE, Klepser ME & Pfaller MA: Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4):1108-1111.
17. Espinel-Ingroff A: Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36(10):2950-2956.
18. Flattery AM, Hicks PS, Wilcox A et al: In vitro susceptibility of clinical trial isolates of *Aspergillus* spp. to the echinocandin antifungal caspofungin (Cancidas(TM), MK-0991) (abstract 936). Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada, p. 369.
19. Franzot SP & Casadevall A: Pneumocandin L-743,872 enhanced the activities of amphotericin B and fluconazole against *Cryptococcus neoformans* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(2):331-336.
20. Gigolashvili T: Update on antifungal therapy. *Cancer Pract* 1999; 7(3):157-159.
21. Graybill JR, Bocanegra R, Luther M et al: Treatment of murine *Candida krusei* or *Candida glabrata* infection with L-743,872. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(9):1937-1939.
22. Graybill JR, Najvar LK, Luther MF et al: Treatment of murine disseminated candidiasis with L-743,872. *Antimicrob Agents Chemother* 1997a; 41(8):1775-1777.
23. Graybill JR, Najvar LK, Montalbo EM et al: Treatment of histoplasmosis with MK-991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(1):151-153.
24. Hajdu R, Thompson R, Sundelof JG et al: Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(11):2339-2344.
25. Hicks PS, Dorso KL, Gerckens LS et al: Comparative in vitro susceptibility of clinical trial isolates to the echinocandin antifungal caspofungin (Cancidas(TM), MK-0991) (abstract 193). Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada, p. 351.
26. Kohler S, Wheat LJ, Connolly P et al: Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(7):1850-1854.
27. Krishnarao T & Galgiani JN: Comparison of the in vitro activities of the echinocandin LY303366, the Pneumocandin MK-0991, and Fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(9):1957-1960.
28. Maertens J, Raad I, Sable CA et al: Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations (Lipid AMB), or azoles (abstract 1103). Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada, p. 371.
29. Marco F, Pfaller MA, Messer SA et al: Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31:33-37.
30. Pfaller MA, Marco F, Messer SA et al: In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,872), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:251-255.
31. Pfaller MA, Messer SA, Gee S et al: In vitro susceptibilities of *Candida dubliniensis* isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3):870-872.
32. Powles MA, Liberator P, Anderson J et al: Efficacy of MK-991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(8):1985-1989.
33. Product Information: Cancidas(R), caspofungin acetate injection. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. (PI revised 01/2001, reviewed 03/2001).
34. Product Information: Cancidas(R), caspofungin acetate. Merck & Co., New Jersey, (PI revised 2/2001) reviewed 3/2001.
35. Product Information: Cancidas(R), caspofungin acetate. Merck & Co., New Jersey, (PI revised 2/2001) reviewed 3/2001.
36. Rex JH: Symposium: Emerging therapies (abstract 1123). Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada.
37. Rubin MA, Carroll KC & Cahil BC: Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans (editorial). *Clin Infect Dis* 2002; 34(8):1160-1161.
38. Stone JA, Ballou CH, Holland SD et al: Single dose caspofungin pharmacokinetics in healthy elderly subjects (abstract 853). Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada, p. 26.
39. Stone JA, McCrea JB, Wickersham PJ et al: A phase I study of caspofungin evaluating the potential for drug interactions with itraconazole, the effect of gender and the use of a loading dose regimen. Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada.
40. Stone J, McCrea J, Wickersham P et al: A phase I study of caspofungin evaluating the potential for drug interactions with itraconazole, the effect of gender, and the use of a loading dose regimen (abstract). 40th ICAAC; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada.
41. Vasquez JA, Lynch M, Boikov D et al: In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(7):1612-1614.