Son Dureta Hospital Universitario

Nº. 13

Juny 2004

Butlletí Informatiu

Comissió d´Infecció Hospitalària, Profilaxis i Política Antibiótica.

Hospital Universitari Son Dureta

Edició Internet:

Dr Pascual Lozano

Dr Francesc Puigventós

Comissió d´Infeccions

Dr. Ignacio Ayestarán (Cures intensives)

Dª Teresa Berjano (DUE Medicina Preventiva)

Dr Joan Figuerola (Pediatria)

Dra Olga Hidalgo (Medicina Preventiva)

Dr. Jose María López de Carlos (Direcció mèdica)

Dr. Pascual Lozano (Cirurgia Vascular). Secretari de la comissió.

Dr. Albert Pagan (Cirurgia General i Digestiva)

Dr. José Luis Pérez (Microbiologia)

Dr. Francesc Puigventós (Farmàcia)

Dra Ana Salas (Unitat Malalties infeccioses de Medicina Interna). Presidenta de la comissió.

Dr. Jaume Sauleda (Pneumologia)

Sensibilidad antibiótica de los microorganismos más comunes en HSD. Informe 2003, pág 2

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

Protocolo neumonía de origen comunitario, pág 7

Comisión de infecciones HUSD. Dr Jaume Sauleda, Dr Francesc Puigventós, Dr Jose Luis Perez, Dra Iziar Martínez. Actualización abril 2003

Informe utilización de antinfecciosos en HUSD año 2003,pag 9

Dr Francesc Puigventós, Dra Mar Crespí

Informes de evaluación nuevos antinfecciosos:

Valganciclovir en profilaxis trasplante renal-, pag 15

Dra Mar Crespí

Voriconazol, pág 20

Dr Francesc Puigventós, Dra Ana Salas, Dr José Luis Pérez, Dr Olga Hidalgo

Informe de la sensibilidad antibiótica de los microorganismos más comunes año 2003

Hospital Universitario Son Dureta

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

Por razones, obvias, 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.

En este informe se presentan los datos correspondientes al año 2003 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. Estos resultados se comparan con los datos proporcionados en un informe similar a éste elaborado en 2002, con lo que, por primera vez, disponemos de datos de tendencias que deben ser continuados en el futuro. Con la excepción de las cepas uropatógenas de *Eschericha coli* comunitarias, el resto de tablas de sensibilidad se refiere a las cepas aisladas de pacientes atendidos en nuestro hospital.

Debido a la carencia de un sistema de gestión informática moderno, por razones ajenas a este Servicio, no ha sido fácil obtener esta información y es de justicia reconocer el esfuerzo realizado por los Dres. Núria Borrell y Antonio Oliver, quienes han dedicado una buena dosis de tiempo y paciencia. 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 y, sobre todo, puede ser útil para un mejor cuidado de nuestros pacientes y para la utilización racional de los antibióticos.

Existe la voluntad en este Servicio de continuar en esta línea en los años próximos, con el fin de disponer 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***	
	2002	2003
Ampicilina	39,6	37,8
Amoxicilina-clavulanato	90,4	88,8
Cefotaxima	95,7	96,6
Gentamicina	89,9	90,0
Amikacina	99,7	99,6
Ciprofloxacino	77,8	63,7
Cotrimoxazol	61,8	62,9

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 (89%).
- El 3-5% 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) sigue en alza, como en otros hospitales. Parte del descenso de la sensibilidad en 2003 respecto a 2002, se debe a la adopción de nuevos criterios más estrictos, pero también más realistas
- El porcentaje de cepas sensibles al cotrimoxazol es moderado y similar a nuestro entorno.

Escherichia coli
(cepas uropatógenas comunitarias)

Antibiótico	***% cepas sensibles***

	2002	2003
Ampicilina	39,6	39,9
Amoxicilina-clavulanato	94,1	97,0
Cefuroxima	93,9	95,1
Cefotaxima	99,4	98,7
Gentamicina	93,4	94,3
Ciprofloxacino	73,5	73,3
Nitrofurantoína	91,9	96,8
Cotrimoxazol	66,8	68,2

Comentarios:

- Se destaca la aparición de cepas BLEE (resistencia a las cefalosporinas de tercera generación) en los urocultivos de la comunidad.
- Aunque la frecuencia relativa es baja, por el momento, hay que resaltar que el número de cepas con este mecanismo de resistencia se ha duplicado en 2003 respecto al año anterior. Esta situación parece común a otras áreas geográficas, por lo que es previsible que esta tendencia tienda a consolidarse en años próximos.
- La resistencia al ciprofloxacino es, en términos relativos, notable, y se ha mantenido estable. No obstante, la resistencia real es probablemente mayor, pues no se han aplicado criterios estrictos, que incluirían como intermedias a las cepas que presentan resistencia al ácido nalidíxico.

Klebsiella pneumoniae

Antibiótico	***% cepas sensibles***	
	2002	2003
Ampicilina	0,0	0,0
Amoxicilina-clavulanato	95,6	94,5
Cefotaxima	97,7	95,1
Gentamicina	91,1	92,8
Tobramicina	98,7	96,2
Amikacina	99,2	100,0
Ciprofloxacino	96,7	89,0
Cotrimoxazol	90,9	88,8

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 en 2002, y del 4,9% en 2003, por lo tanto en aumento.
- La sensibilidad a los aminoglucósidos está también entre lo esperable para nuestro entorno.
- Se constata un descenso en el porcentaje de cepas sensibles al ciprofloxacino, pero esto se debe a la adopción de nuevos criterios en 2003, como ocurre con otras enterobacterias.

Proteus mirabilis

Antibiótico	***% cepas sensibles***	
	2002	2003
Ampicilina	62,5	54,9
Amoxicilina-clavulanato	93,5	96,5
Cefotaxima	99,3	98,8
Gentamicina	89,6	79,3
Tobramicina	89,6	81,9
Amikacina	99,2	94,0
Ciprofloxacino	91,2	82,3
Cotrimoxazol	64,0	58,9

Comentarios:

- Los porcentajes de sensibilidad a todos los antibióticos probados se encuentran dentro de lo esperable para esta especie, aunque cabe hacer algunas consideraciones.
- Parece observarse una tendencia consistente del aumento de la resistencia a los aminoglucósidos, la cual debe ser confirmada con los estudios de los próximos años.
- La sensibilidad a las quinolonas ha descendido, pero es atribuible en su mayor parte a los nuevos criterios más restrictivos que se aplican ahora en las enterobacterias.

Enterobacter cloacae

Antibiótico	***% cepas sensibles***	
	2002	2003
Ampicilina	0,0	0,0
Amoxicilina-clavulanato	0,0	0,0
Cefotaxima	80,5	67,0
Gentamicina	97,9	97,4
Tobramicina	98,9	97,2
Amikacina	99,1	100,0
Ciprofloxacino	98,4	91,9
Cotrimoxazol	96,3	95,7

Comentarios:

- La resistencia a la ampicilina y a la combinación amoxicilina-clavulanato es intrínseca y universal en esta especie.
- El 33% de cepas resistentes a la cefotaxima en 2003 es significativo, y

parece reflejar una tendencia al aumento. 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.

- Se constata un descenso en la proporción de cepas sensibles al ciprofloxacino y las fluoroquinolonas, descenso atribuible a las mismas razones indicadas para otras enterobacterias.

Morganella morganii

Antibiótico	*% cepas sensibles*	
	2002	2003
Ampicilina	0,0	0,0
Amoxicilina-clavulanato	0,0	0,0
Cefotaxima	79,7	95,8
Gentamicina	84,1	83,3
Tobramicina	97,0	100,0
Amikacina	97,8	100,0
Ciprofloxacino	86,8	85,4
Cotrimoxazol	72,5	82,2

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.

Pseudomonas aeruginosa

Antibiótico	*% cepas sensibles*	
	2002	2003
Ceftazidima	84,5	83,8
Piperacilina	84,8	85,0
Piperacilina-tazobactam	84,8	86,2
Imipenem	89,5	89,0
Meropenem	No hay datos	94,7
Tobramicina	94,5	96,6
Ciprofloxacino	88,3	80,5
Cotrimoxazol	0,0	0,0

Comentarios:

- En términos generales, la sensibilidad a los diferentes antibióticos es la habitual para nuestro medio, si bien se pueden matizar algunos aspectos:
- Tanto el meropenem como la tobramicina siguen mostrando buena actividad, con porcentajes de resistencia inferiores al 5%.
- La resistencia a ciprofloxacino continúa en aumento. En 2003 fue del 20%, circunstancia que también se observa en otros hospitales de nuestro entorno y de características similares al nuestro.

Stenotrophomonas maltophilia

Antibiótico	*% cepas sensibles*	
	2002	2003
Ceftazidima	38,6	22,8
Piperacilina	13,9	No hay datos
Piperacilina-tazobactam	34,3	No hay datos
Imipenem	0,0	0,0
Meropenem	0,0	0,0
Ciprofloxacino	22,9	18,3
Cotrimoxazol	94,2	97,2

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*	
	2002	2003
Penicilina	17,6	11,9
Gentamicina	97,6	96,8
Eritromicina	85,0	89,3
Clindamicina	90,7	92,1
Vancomicina	100,0	100,0
Teicoplanina	100,0	100,0
Cotrimoxazol	98,7	99,6
Ciprofloxacino	94,0	93,8
Rifampicina	98,9	99,6

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*	
	2002	2003
Penicilina	0,0	0,0
Oxacilina	0,0	0,0
Gentamicina	26,0	28,9

Eritromicina	4,8	7,9
Clindamicina	5,4	10,0
Vancomicina	100,0	100,0
Teicoplanina	100,0	100,0
Cotrimoxazol	98,0	96,0
Ciprofloxacino	0,6	1,5
Rifampicina	98,7	98,9
Mupirocina	93,1	94,8
Ácido fusídico	93,2	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 aumentado al 38% en 2003. Hay que señalar que puede existir un sesgo por repetición de cepas procedentes del mismo paciente, como también ocurría en 2002.
- 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, y pertenecen a una única clona, la más frecuente en el Hospital Son Dureta.
- 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***	
	2002	2003
Penicilina	5,9	4,1
Oxacilina	23,1	21,8
Gentamicina	46,7	44,2
Eritromicina	24,2	21,3
Clindamicina	34,1	32,2
Vancomicina	100,0	100,0
Teicoplanina	99,8	99,2
Cotrimoxazol	83,1	58,5
Ciprofloxacino	52,8	49,2
Rifampicina	80,0	78,8

Comentarios:

- Como es conocido, este microorganismo presenta un perfil de sensibilidad más impredecible que *Staphylococcus aureus,* con una tendencia a la multirresistencia, lo que ocurre también en nuestro hospital.
- Se constata en 2003 un descenso significativo de la sensibilidad al cotrimoxazol, cuyas causas son de difícil valoración.

Enterococcus faecalis

Antibiótico	***% cepas sensibles***	
	2002	2003
Ampicilina	100,0	100,0
Vancomicina	100,0	96,9
Teicoplanina	100,0	96,9
Gentamicina de alto nivel	59,0	45.0
Estreptomicina de alto nivel	50,0	39,7

Comentarios:

- En términos generales, este microorganismo mantiene el perfil de sensibilidad antibiótica que cabría esperar, aunque se han producido hechos en 2003 que merecen ser resaltados:
- Hay que resaltar que en 2003 se ha detectado un brote de cepas de enterococo resistentes a los glucopéptidos vancomicina y teicoplanina que, afortunadamente, parece que se ha controlado.
- Los porcentajes de alta resistencia a los aminoglucósidos también están dentro de lo normal, aunque se observa una moderada tendencia al alza.

Streptococcus pneumoniae

Antibiótico	***% cepas sensibles***	
	2002	2003
Penicilina	56,0	55,3
Cefotaxima	72,0	86,3
Eritromicina	67,5	58,2
Clindamicina	74,3	74,5
Vancomicina	100,0	100,0
Cotrimoxazol	70,2	No hay datos

Comentarios:

- El porcentaje de cepas resistentes a la penicilina continúa siendo elevado: por esta razón, el laboratorio realiza sistemáticamente estudios de sensibilidad cuantitativa en todas las cepas de neumococo aisladas de procesos clínicos significativos (bacteriemias, meningitis, etc.).
- 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 extrameníngea.

- La sensibilidad a la eritromicina es similar a la de otros centros del país, observándose una tendencia creciente de las resistencias que en 2003 alcanzan el 41,8% de las cepas.
- 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	
	2002	2003
Penicilina	100,0	100,0
Cefotaxima	100,0	100,0
Eritromicina	76,6	63,2
Clindamicina	87,2	69,2
Vancomicina	100,0	100,0

Comentarios:

- La resistencia a los macrólidos es un fenómeno que continúa creciendo en nuestro hospital (cerca del 37% en 2003); esta situación también es común a otros centros españoles.
- Esta especie sigue manteniendo la sensibilidad a los betalactámicos y a lo glucopéptidos.

Streptococcus agalactiae

Antibiótico	% cepas sensibles	
	2002	2003
Penicilina	100,0	100,0
Cefotaxima	100,0	100,0
Eritromicina	80,6	80,0
Clindamicina	83,9	80,0
Vancomicina	100,0	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	
	2002	2003
Ampicilina	82,9	66,1
Amoxicilina-clavulanato	97,9	80,8
Cefuroxima	98,5	87,6
Cefotaxima	100,0	100,0
Claritromicina	97,8	98,1
Ciprofloxacino	98,5	98,2

Comentarios:

- Se observa un aumento general de la resistencia a los betalactámicos, incluyendo la combinación amoxicilina-ácido clavulánico, lo que sugiere un aumento relativo de los mecanismos de resistencia distintos de la producción de betalactamasa en *H. influenzae*.
- Las cefotaxima continúa 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	
	2002	2003
Amoxicilina-clavulanato	87,5	90,0
Cefoxitina	87,5	89,3
Impenem	96,2	94,8
Clindamicina	59,3	46,7
Metronidazol	100,0	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, que continúa en aumento, lo que por otra parte es habitual en nuestro medio.
- Las cepas de *B. fragilis* continúan siendo uniformemente sensibles al metronidazol.

NEUMONIA DE ORIGEN COMUNITARIO: Protocolo de tratamiento

Comisión de Infecciones y Política Antibiótica. Hospital Universitario Son Dureta
Actualización Abril 2003

Pautas recomendadas

A.Neumonía de origen comunitaria sin criterios de ingreso (Servicio de Urgencias)
Existencia de criterios de neumonía típica
1ª elección: Amoxicilina 1g oral /8h oral 7-10 días o bien Amoxicilina-Clavulánico 1000 mg/125 mg oral /8h 7-10 días (*) 2ª elección (**): Levofloxacina 500mg oral /24h 7-10 días
Ausencia de criterios de neumonía típica
1ª elección: Eritromicina 500 mg oral /6h 10-14 dias o bien Claritromicina 500 mg oral /12h 10-14 días o bien Azitromicina 500 mg/24 h 7-14 días**** 2ª elección (***):Levofloxacino 500 mg /24 h oral 10-14 días
(*) En aquellos pacientes sin criterios de ingreso pero con edad o factores asociados que hagan necesario cubrir el H. influenzae, está indicado empezar con Amoxicilina-Clavulánico a dosis adecuadas. Puede pautarse en cada toma: 1 cápsula de 500 mg de Amoxicilina + 1 cápsula de 500 mg/125 mg de Amoxicilina-Clavulánico. En pacientes de bajo peso se dispone de comp de 875mg/125 mg de Amoxicilina-clavulánico. (**) Alergia a betalactámicos, intolerancia digestiva u otro motivo que dificulte seguir el tratamiento de elección (***) Intolerancia digestiva u otro motivo que dificulte seguir el tratamiento de elección (****) La duración recomendable del tratamiento con azitromicina no está tan bien establecida y documentada como la del resto de antibióticos para esta indicación.

B) Neumonía de origen comunitario con criterios de ingreso en planta convencional
B-1. Pacientes de más de 65 años y/o patología de base, <u>sin criterios de atípicos ni de gravedad</u> (*).
1ª elección: (****) Amoxi-Clav 1g IV /8h 3 días + Amoxi-Clav 1000/125 mg OR/8h 4 días (**) Cefotaxima 1g IV /8h 3 días + Amoxi-Clav 1000/125 mg OR/8h 4 días (**) Ceftriaxona 1g IV /24 h 3 días + Amoxi-Clav 1000/125 mg OR/8h 4 días (**) 2ª elección (***) Levofloxacina 500 mg IV /24h 3 días y 500mg oral /24h 4 días (***)
(*) Se consideran 7 dias de tratamiento, en forma de terapia secuencial (3 días de terapia intravenosa seguida de 4 días oral). En caso necesario prolongar hasta un total de 10 días. (**) Puede emplearse para cada toma 500 mg de amoxicilina + 500 mg de amoxicilina-125 mg clavulánico. En vez de Amoxicilina-clavulánico oral, también puede emplearse Ceftriaxona 1 g /24 h IM (***) Alergia a betalactámicos, intolerancia digestiva u otro motivo que dificulte seguir el tratamiento de elecció. Levofloxaciono vía oral de absorbe completamente y da niveles similares a vía intravenosa. Se recomienda pasar a vía oral lo antes posible. Algunos pacientes pueden empezar y realizar vía oral todo el tratamiento. (****) Si aspiración empezar con Amoxicilina-Clavulánico o Clindamicina
B .2 Pacientes de más de 65 años y/o patología de base <u>con sospecha de atípicos o con criterios gravedad:</u>
1ª elección:
Amoxi-Clav 1 g IV/8h * + Claritromicina 500 mg IV /12h ó Azitromicina 500 mg IV/24h, 2-5 días, luego Amoxi-Clav 1000/125 mg oral/8h + Claritromicina 500 mg oral /12h ó Azitromicina 500 mg oral /24h hasta completar un total de 7-10 de tratamiento (*****)
Cefotaxima 1g IV /8h **+ Claritromicina 500 IV /12h ó Azitromicina 500 mg IV/24h, 2-5 días, luego Amoxi-Clav 1000/125 mg OR/8h + Claritromicina 500 mg oral /12h ó Azitromicina 500 mg oral /24h hasta completar un total de 7-10 de tratamiento

Ceftriaxona 1g IV /24h *** + Claritromicina 500/12h IV ó Azitromicina 500 mg IV/24h, 2-5 días, luego Amoxi-Clav 1000/125 mg OR/8h + Claritromicina 500 mg or /12h ó Azitromicina 500 mg oral /24h hasta completar un total de 7-10 de tratamiento
2 ª elección (****):
Levofloxacina 500 mg IV /24h 3 días y 500mg oral /24h 7 días
*.(*)Amoxi-Clav 2 g IV/8h (En caso de infección muy severa). (**) Cefotaxima 2 g IV/8h (En caso de infección muy severa). (***) Ceftriaxona 2 g IV/24h (En caso de infección muy severa). (****) Alergia a betalactámicos, intolerancia digestiva u otro motivo que dificulte seguir el tratamiento de elección.(*****)Si sospecha atípicos considerar prolongar tto hasta 14-21 días*

C) Neumonía de origen comunitario grave con ingreso en UCI.
Pautas recomendadas
Cefotaxima 2g IV /8h + Claritromicina 500 mg IV /12h o Azitromicina 500 mg/24 h ***Ceftriaxona 2g IV/ 24 h + Claritromicina 500 mg IV /12h o Azitromicina 500 mg/24h*** ***Cefotaxima o Ceftriaxona + Levofloxacino 500 MG IV/24 h*** ***Amoxi-Clav 2 g IV/8h * + Claritromicina 500 mg IV /12h o Azitromicina 500 mg/24h*** ***Levofloxacino 500 MG IV/12 h***
Neumonia comunitaria grave con enfermedad de base (cubrir Pseudomonas)
Cefepime 2 g/12h + Tobramicina 2-5 mg/Kg/24h +Claritromicina IV 500 mg/12h o Azitromicina 500 mg/24h** ***Piperacilina 2 g/6h + Tobramicina 2-5 mg/Kg/24h +Claritromicina IV 500 mg/12h o Azitromicina 500 mg/24h*****
Si sospecha legionella añadir Rifampicina 600 mg/día. Levofloxacino en vez de macrólido + aminoglucósido es una alternativa*

PROGRAMA DE INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

Eritromicina (Pantomicina), Claritromicina (Klacid) y Azitromicina (Zitromax) se consideran equivalentes terapéuticos en cuanto a eficacia. Azitromicina presenta algunas ventajas en comodidad administración, interacciones, efectos secundarios vía parenteral, por lo que se considera su uso de forma preferente en el hospital:

-En neumonias de origen comunitario, con criterios de ingreso la duración del tratamiento es de 7-14 días (2-5 días EV, resto oral). Dosis equivalentes:
Eritromicina IV 1 g/6h ↔ Claritromicina IV 500 mg/12h. ↔ Azitromicina IV 500 mg/24h
Eritromicina oral 500 mg / 6h ↔ Claritromicina oral 500 mg/ 12 h ↔ Azitromicina 500 mg/24 h

-En Bronquitis, exacerbaciones de EPOC, Sinusitis, Otitis, Faringoamigdalitis. Dosis equivalentes:
Eritromicina 500 mg/6h oral 7-10 días ↔Claritromicina 500 mg/12h vía oral 7-10 días
↔ Azitromicina en pauta de 5 días vía oral: 500 mg/día. En la otitis y en la sinusitis el tratamiento puede alargarse en función del cuadro clínico

-Pediatría. En niños consultar ficha técnica dosis usuales en pediatría..

-Excepciones:
-Eritromicina IV está indicada en pediatría ya que el uso de Claritromicina IV y Azitromicina IV no está formalmente aprobada en niños. Eritromicina IV en la indicación de atonía intestinal por gastroparesias en pacientes diabéticos con neuropatía periférica.
-Claritromicina es de elección en infecciones por Helicobacter pilori.
-Azitromicina es de elección en Enfermedades de Transmisión Sexual por Ureaplasma U, Chlamydia T. y chancroide.
-Azitromicina en pacientes con Ciclosporina o con Tacrolimus: en este caso mantener el tratamiento de azitromicina..

Informe utilización de antiinfecciosos en HUSD

Perfil de utilización y datos económicos año 2003

Informe presentado en la reunión del día 28-04-04 y actualizado 10-06-2004

Francesc Puigventós, Mar Crespí. Servicio de Farmacia

a) PERFIL DE UTILIZACION AÑO 2003 COMPARADO CON AÑOS ANTERIORES
b) GRUPOS FARMACOLÓGICOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS,
c) ANTIINFECCIOSOS DE USO CONTROLADO,
d) COMPARACIÓN CON OTROS HOSPITALES ,
e) DATOS ECONOMICOS AÑO 2003,
f) RESUMEN Y CONCLUSIONES,

A-PERFIL DE UTILIZACION AÑO 2003

Método y programa para el Estudio de Utilización de Medicamentos de la SEFH.
Concepto de DDD (Dosis Diaria Definida): -Se expresa en gramos y corresponde a un cantidad establecida para cada antibiótico y vía de administración, aproximadamente es la dosis diaria media de mantenimiento en su principal indicación en adultos. (*OMS-Nordic Council Medicine*) Ejs: Cefotaxima = 4 g; Gentamicina = 0,240 g ; Piperacilina = 14 g
-Permite comparar consumos de medicamentos con pautas de dosificación diferente, aunque algunos valores no son muy adecuados. Algunos de los valores de DDDs son muy bajos para la posologia habitual en el hospital, ello produce un sesgo cque se traduce en la exageración de algunos consumos. Ejemplo, los casos de: Amoxicilina vía oral y vía parenteral DDD=1g, Amoxicilina-Clav Ovía oral y via parenteral DDD=1 g. Anfotericina B DDD: 0,05g sin distinguir de las lipídicas, Levofloxacino 0,250 g
Nº DDDs/100 estancias, permite comparar entre diferentes centros entre si y la evolución de un hospital a lo largo del tiempo

DATOS GLOBALES

Tabla 1. Datos globales, nº de DDDs/ 100 estancias generadas el consumo de antibióticos, antifúngicos y antivirales (no HIV)

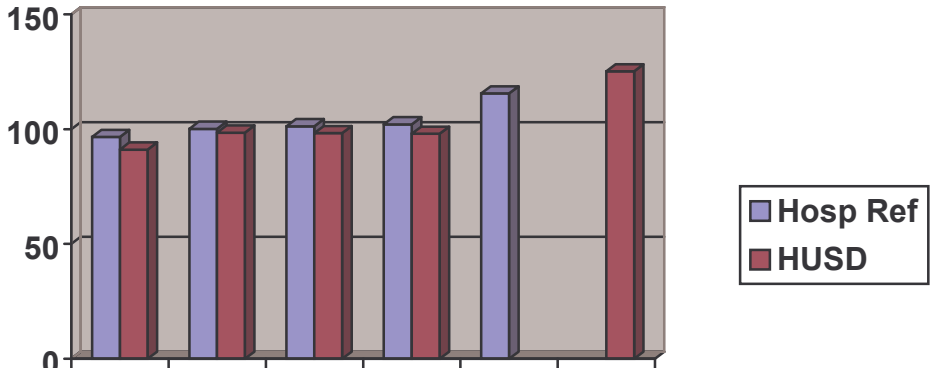
HUSD					
Año	***1998***	*1999*	*2000*	*2001*	*2003*
DDDs/100 est	***91,1***	98,5	98,3	98,0	125,2
Estancias/año			268.812	277.044	248.881

HOSPITALES GENERALES DE REFERENCIA (16-24 centros de la SEFH)				
1998	1999	2000	2001	2002
96,6	100,2	101,3	102,1	115,6

Nota:
Datos HUSD del año 2001 y siguientes se realiza sobre consumos. El año 2000 y anteriores sobre compras. Estancias HUSD: -Año 2000: 268.812. -Año 2001: 277.044. -Año: 2003: 248.881 (Es decir un 13,8% menos de estancias que en 2001). Datos referencia año 2002 son de 16 hospitales de nivel regional (3047889 estancias en 2002)

Grafica : Nº de DDDs/100 estancias. 1998-2003

HUSD versus 16 a 24 Hospitales de referencia del programa SEFH. (estancias HSD 2003: 248.881; estancias 16 hospitales SEFH 2002 nivel regional



	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Hosp Ref	96,6	100,2	101,3	102,1	115,6	
HUSD	91,1	98,5	98,3	98		125,2

Comentarios:
Se ha presentado un aumento considerable en la utilización de antinfecciosos en el hospital,el año 2003 comparado con 2001:

-Los datos de HSD son similares al de los hospitales de referencia en los años 1998 a 2001.
-En 2003 en HSD, el valor global de DDDs/100 estancias del año 2003 sobre 2001 aumenta en 27,2 DDD/100 estancias (+27,8%). La tendencia aumentar en base a datos del año 2003 es similar a la de los hospitales de referencia año 2002..
-Una razón podría estar en la disminución del número de estancias anuales en un 10,2%, y asumir que se mantienen los ingresos que generan consumo de antinfecciosos.
-Ver más adelante los antinfecciosos y grupos que aumentan en tabla 2 y 3.

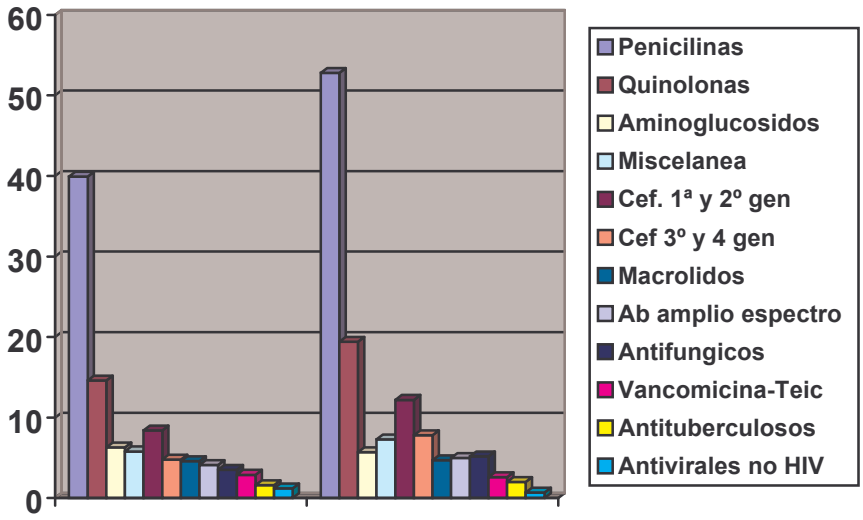
B- GRUPOS FARMACOLÓGICOS DE ANTINFECCIOSOS: PERFIL DE CONSUMO EN HUSD 2001-2003

Tabla . Utilización de antibióticos 2000-2001-2003 expresado en Número de Dosis Diarias Definidas por 100 estancias. Ordenados por "grupos".

Grupos farmacológicos	*Año* 2000	*Año* 2001	*Año* 2003	*Var* %
Penicilinas (Amoxicilina, Amoxi-Clax, ...)	39,9	39,9	52,8	32,3
Quinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina)	14,2	14,6	19,4	32,8
Aminoglucosidos (Genta, Tobra, Amika)	6,9	6,3	5,7	-10,5
Miscelanea (Clindamicina, Metronidazol,...)	5,2	5,8	7,3	26,6
Cef. 1ª y 2º gen (Cefuroxima, Cefoxitina)	9,3	8,4	12,2	45,2
Cef 3º y 4 gen (Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftazidima)	6,3	4,8	7,8	63,2
Macrolidos (Claritromicina)	5,6	4,6	4,7	2,4
Ab amplio espectro (Imipenem, Meropenem, Piper-Tazo)	3,1	4,1	5,0	21,8
Antifungicos (Anfo B, Fluconazol)	2,9	3,5	5,2	48,4
Vancomicina-Teicoplanina-Linezolid-Dalfopristina	2,2	2,9	2,6	-10,3
Antituberculosos	1,2	1,6	2,0	27,4
Antivirales no antirretrovirales	1,0	1,2	0,7	-41,6
Total DDD por 100 est	98,3	98,0	125,2	27,8

Cambios más significativos (ver tabla 2 y 3):
Aumentan en consumo por 100 estancias, todos los grupos excepto los aminoglucósidos y anti-estafilococos. El aumento absoluto más importante es en Penicilinas, quinolonas, cefalosporinas y antifúngicos

Grupos farmacológicos 2001-2003. DDDs/100 est



PRINCIPIOS ACTIVOS EN HUSD 2000-2003

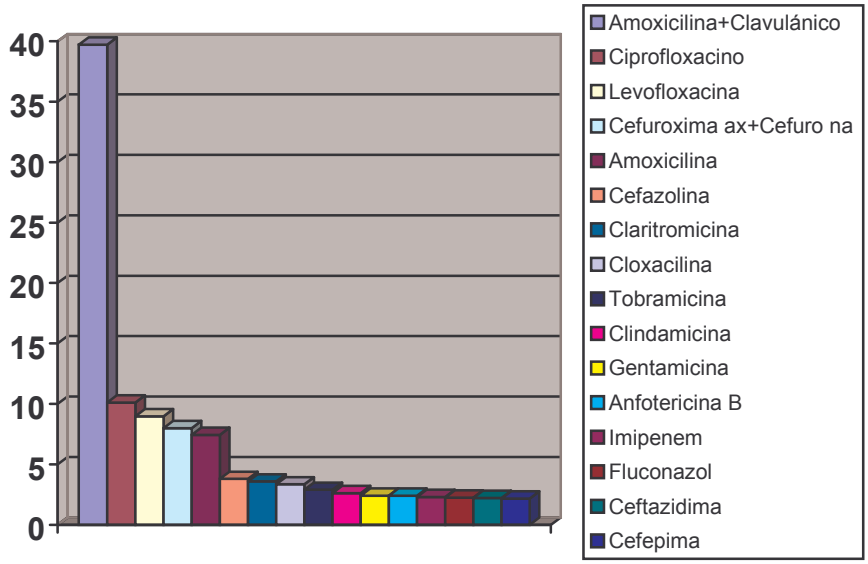
Por principio activo (Tabla 3) los que más aumentan en estos dos años y a los que se puede atribuir el aumento de las 27,8 DDD/ 100 estancias de 2003 respecto a 2001, son :

-Amoxicilina-clavulánico: + 15,1 DDD/100 est
.Levofloxacino: + 7,53 DDD/100 est
-Cefuroxima: +3,75 DDD/100 est

Tabla 3. Utilización de antiinfecciosos años 2000-2003 expresado en Número de Dosis Diarias Definidas por 100 estancias.
Ordenado en ABC año 2003

Principio activo	*Año 2000*	*Año 2001*	*Año 2003*	*variación 2001/2003 en %*
Amoxicilina+Clavulánico	25,73	24,66	39,73	61,1
Ciprofloxacino	10,56	10,96	10,11	-7,8
Levofloxacina	1,3	1,44	8,97	522,9
Cefuroxima ax+Cefuro na	4,78	4,23	7,98	88,6
Amoxicilina	8,14	9,73	7,43	-23,6
Cefazolina	3,63	3,56	3,79	6,5
Claritromicina	4,12	3,91	3,58	-8,4
Cloxacilina	3,46	3,43	3,34	-2,6
Tobramicina	3,03	2,73	2,89	5,9
Clindamicina	2,69	3,18	2,61	-17,9
Gentamicina	3,14	2,85	2,4	-15,8
Anfotericina B	0,95	1,35	2,39	77,0
Imipenem	1,78	2,05	2,29	11,7
Fluconazol	1,82	1,88	2,25	19,7
Ceftazidima	1,58	1,07(1,61)	2,22	37,8
Cefepima	0,42	0,61	2,17	255,7

2003:
ABC de principios activos. DDDs/100 estancias



D-COMPARACION CON HOSPITALES DE NIVEL SIMILAR A HUSD (REGIONALES)

Comparación otros hospitales SEFH: Sigue el perfil diferencial de otros años. Dentro de los antibióticos más empleados, en HUSD se emplea más amoxicilina, las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) y las cefulosporinas, cefuroxima, cefazolina y ceftazidima que en otros centros. Los datos comparados son del año 2003 en HSD y de 2002 en los hospitales de referencia.

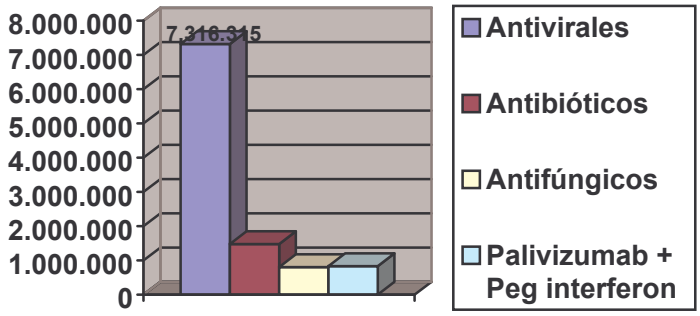
Tabla 5.Utilización de antiinfecciosos 2003 expresado en Número de Dosis Diarias Definidas por 100 estancias. Ordenado ABC . Comparacion con hospitales de referencia (16 hospitales regionales año 2002).

	16 hospitales regionales SEFH 2002	HUSD 2003	en %
Amoxicilina+Clavulánico	36,86	39,73	7,8
Ciprofloxacino	7,41	10,11	36,4
Levofloxacina	6,67	8,97	34,5
Cefuroxima ax+Cefuroxima	4,85	7,98	64,5
Amoxicilina	3,59	7,43	107,0
Cefazolina	1,67	3,79	126,9
Claritromicina	2,69	3,58	33,1
Cloxacilina	2,81	3,34	18,9
Tobramicina	4,36	2,89	-33,7
Clindamicina	1,49	2,61	75,2
Gentamicina	1,7	2,4	41,2
Anfotericina B	2,39	2,39	0,0

E- DATOS ECONOMICOS

Consumo en euros 2003: Antimicrobianos

	IMPORTE 2003 euros
Antibióticos	1.472.002
Antifúngicos	802.115
Antivirales	7.316.315
Antivirales anti-HIV	7.093.290
Ribavirina	185.999
Resto antivirales	37.026
Total antimicrobianos	9.590.432
Palivizumab (Virus respiratorio sincitial)	*324.741*
Peg interferon - alfa (Hepatitis C crónica)	*504.996*
Total medicamentos hospital	25.295.000 (41,2%)



Gasto año 2003 por principio activo (euros/año)

Principio activo	Consumo euros
Abacavir+ lamivudina + zidovudina	1.103.902
Efavirenz	1.078.667
Lamivudina + zidovudina	828.270
Tenofovir	743.459
Lopinavir- Ritonavir	563.086
Anfotericina B	544.849
Imipenem	237.853
Piperacilina-Tazobactam	180.787
Caspofungina	167.787
Ceftazidima	144.966
Meropenem	133.625
Teicoplanina	107.425
Interferón Pegilado Hepatitis C	504.996
Palivizumab	324.741

F- Resumen y Conclusiones:

En HSD se emplean de forma preferente los antibióticos de "1ª y 2ª generación": Amoxicilina-clavulanico, Ciprofloxacino y Levofloxacino, Cefuroxma, Cefazolina y Amoxicilina
El número total de DDDs/100 estancias y el perfil es similar a otros centros de referencia..
Ha aumentado el uso de antinfecciosos en el hospital, de forma global y en casi todos los grupos respecto a 2001, como ocurre en otros hospitales.

Antibióticos:
El perfil global de 20003 es similar al de años anteriores, excepto por la incorporación de nuevos fármacos: Levofloxacino, Meropenem.
Aumentó Cefepime, sobre todo en Hematología. Aumento también de Piperacilina-Tazobactam, de Amoxicilina-Clavulánico y de Cefuroxima.
En HSD empleamos más Amoxicllina, Quinolonas y Cefalosporinas que en otros centros
A nivel económico el gasto en antibióticos permanece estable los últimos tres años.

Antifúngicos:
Aumento de utilización respecto al año 2001, sobre todo de la Anfotericina B liposomal. Se han incorporado nuevos fármacos Voriconazol y Caspofungina con un uso muy limitado.
El impacto económico atribuible a antifúngicos es importante, por el alto coste de la Anfotericina B Liposomal y de los nuevos fármacos incorporados.

Antivirales no HIV:
Incluye la Ribavirina para la Hepatitis C, con alto impacto en el consumo. También impacto a nivel económico, aunque mucho menor del potencial y se prevée disminuirá todavía más al ser este medicamento de fabricación propia del HSD.

Antivirales HIV
Gran impacto económico

Antiinfecciosos de uso controlado:
Se emplean fundamentalmente en los servicios de Hematología y Cuidados Intensivos. Por su alto impacto tanto a nivel de la necesaria vigilancia de resistencias microbianas, como a nivel económico, convendría disponer de protocolos consensuados con estos servicios.
Impenem, Meropenem y Piperacilina_tazobactam tienen un perfil de utilización distribuido por diferentes servicios. Convendría revisar su utilización, especialmente en el caso de Meropenem.
Caspofungina, Voriconazol, Linezolid y Dalfopristina, se emplean de forma muy puntual y específica

VALGANCICLOVIR

en trasplante renal

Revisión 19-05-2004.

Mar Crespí (Farmacia HUSD).

Ante la retirada del mercado de la presentación oral del Ganciclovir, surge la necesidad de proponer alternativas en el tratamiento y prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV), especialmente en el caso del transplantado renal.

Los fármacos actualmente disponibles en el mercado son:
-Ganciclovir ev,
-Valganciclovir oral,

-Aciclovir oral y ev,
-Valaciclovir oral (ver información adicional en anexo 1)
-Famciclovir oral.

Dado que Aciclovir, Valaciclovir y Famciclovir no tienen la indicación de Profilaxis de la enfermedad de CMV en pacientes transplantados en este caso se plantea como alternativa al Ganciclovir oral el uso de Valganciclovir oral[1]. El objetivo de este informe es evaluar la eficacia, seguridad y coste del Valganciclovir en la indicación de "**Prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos (R-) al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo (D+)"**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Identificación del fármaco: Valganciclovir (Valcyte®)
Autores del informe: Mar Crespí. Pendiente de revisar por Julio Marco (Nefrología), Ana Salas (Unidad Enf. Infecciosas de Medicina Interna); Francesc Puigventós (Farmacia); (Nefrología); Jordi Reina (Microbiología); Antonio Alarcón (Nefrología), Antonio Morey (Nefrología); Juan Escalas (Dermatología),

2.- SOLICITUD:

Solicitante: Dr Julio Marco
Servicio: Nefrología .Fecha solicitud: Febrero 2004

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Denominación común internacional: Valganciclovir. Grupo Terapéutico: J05AB: Antivirales
Nombre comercial: Valcyte®
Presentaciones: comprimidos 450 mg con cubierta pelicular (envase 60 comprimidos)
Laboratorio Fabricante: ROCHE FARMA PVP+ IVA: 1.447,53 €. (Coste comprimido: 24,12 €)

4.-AREA DE ACCION FARMACOLOGICA:

4.1. Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España (ficha técnica)
-Tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA
-Prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos (R-) al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo (D+
Ver en Tabla 1 las presentaciones e indicaciones aprobadas según ficha técnica del Ganciclovir oral (retirado), Ganciclovir ev (Cymevene®) y Valganciclovir oral (Valcyte®)

4.2. Mecanismo de acción

El Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) del Ganciclovir. Tras su administración oral, se metaboliza de manera rápida y extensa a Ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. El

Ganciclovir es un análogo sintético de la 2-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles a este fármaco son el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B. La actividad virostática del Ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del DNA vírico.

Tabla 1. Presentaciones farmacéuticas e indicaciones aprobadas según ficha técnica del Ganciclovir y Valganciclovir.

GANCICLOVIR	**VALGANCICLOVIR**
ORAL: RETIRADO DEL MERCADO Presentaciones: - Cymevene® cápsulas 250 mg. Envase con 84 cápsulas. PVP: 325,40 € Indicaciones aprobadas en ficha técnica: -Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV en SIDA. -Profilaxis de la enfermedad por CMV en VIH+ **ENDOVENOSO** Presentaciones:-Cymevene® vial 500 mg polvo liofilizado. Envase con 5 viales. PVP: 147,14 € Indicaciones aprobadas en ficha técnica: -Infecciones por CMV tales como retinitis, colitis, esofagitis, neumonía y otras afectaciones viscerales o infecciones sistémicas graves sin afectación visceral comprobada en inmunodeficientes (incluye VIH e inmunosuprimidos debido a quimioterapia antineoplásica o trasplantados de órgano sólido) -Tratamiento precoz* o preventivo** de infecciones por CMV en pacientes sometidos a trasplante de órganos con riesgo	**ORAL** Presentaciones: -Valcyte® comprimidos 450 mg. Envase con 60 comprimidos. PVP:1447,53€ (Diagnóstico Hospitalario) Indicaciones aprobadas en ficha técnica: -Tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. -Prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo **ENDOVENOSO:** No disponible

** Inicio de tto si se detectan signos de infección. **Profilaxis de infección por CMV en trasplante de órgano sólido*

4.3. Posología

- **Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido:** 900 mg/ 24 h, comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta los 100 días post-trasplante (900 mg/24h de Valganciclovir oral equivalen terapéuticamente a 5 mg/kg/24h de Ganciclovir ev).
-Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV: dosis recomendada, 900 mg/12 h durante 21 días.
Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV: después del tratamiento de inducción, o si se trata de pacientes con retinitis inactiva por CMV, se recomienda 900 mg/24 h, pudiendo repetir el tratamiento de inducción en pacientes en los que la retinitis empeore, teniendo en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco. (900 mg/12h de Valganciclovir oral equivalen terapéuticamente a 10 mg/kg/24h Ganciclovir ev).
Valganciclovir debe ser administrado con comida.

Ajuste de posología en función del aclaración de creatinina (ClCr): Valganciclovir se elimina mayoritariamente por vía renal como Ganciclovir. En caso de insuficiencia renal el aclaramiento de Ganciclovir procedente de Valganciclovir disminuye y aumenta su semivida de eliminación siendo necesario un ajuste de dosis en función del daño renal (Tabla 2).

Tabla 2. Ajuste posología de Valganciclovir para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes D+/R- en trasplante de órgano sólido según daño renal.

ClCr (ml/min)	**Dosis de Valganciclovir**
>60	900 mg/24h
40-59	450 mg/24h
25-39	450 mg/2días
10-24	450 mg/2 veces por semana
<10	Contraindicado*

** La dosis de Valganciclovir en los pacientes con un ClCr <10 ml/min no ha sido establecida.*

4.4. Farmacocinética

Valganciclovir es una molécula hidrófila con un peso molecular de 390,83. La farmacocinética del Valganciclovir ha sido evaluada en pacientes VIH positivos a CMV, en pacientes con SIDA y retinitis por CMV y en trasplantados de órgano sólido[2] (Tabla 3).

El Ganciclovir presenta una baja biodisponibiliad por vía oral (5% en ayunas y entorno 6-9% con alimentos); sin embargo, la biodisponibilidad de Ganciclovir tras una dosis única de 900 mg de Valganciclovir oral es del 60%.
El área bajo la curva (AUC) del Ganciclovir administrado como Valganciclovir oral es comparable al AUC obtenida tras la administración del Ganciclovir ev. La concentración máxima (Cmáx) de Ganciclovir administrado como Valganciclovir oral es un 40% menor que Cmáx obtenida tras la administración de Ganciclovir ev. En cualquier caso, Cmáx obtenida tras la administración de Ganciclovir oral es menor en relación a los anteriores.

Tabla 3. Farmacocinética del Ganciclovir tras la administración de Ganciclovir ev, Ganciclovir oral y Valganciclovir oral en individuos sanos y en trasplantado renal.

Individuo sano	Ganciclovir ev	Ganciclovir oral*	Valganciclovir oral
AUC (h.mcg/ml)	25,4 ± 4,3		28,0 ± 5,8
Cmáx (mcg/ml)	9,0 ± 1,3		5,8 ± 1,7
t ½ (h)	3,3 ± 0,5		3,5 ± 0,76
Trasplantado renal	Ganciclovir ev*	Ganciclovir oral	Valganciclovir oral
AUC (h.mcg/ml)		31,3 ± 10,3	48,2 ± 14,6
Cmáx (mcg/ml)		1,5 ± 0,5	5,3 ± 1,5
t ½ (h)		9,4 ± 4,4	6,7 ± 1,2

**Datos no definidos en estas poblaciones*

Debido a la rápida conversión de Valganciclovir a Ganciclovir, la unión a proteínas plasmáticas del Valganciclovir no ha sido determinada (para el Ganciclovir oscila entre un 1-2%).
Valganciclovir se elimina mayoritariamente por vía renal como Ganciclovir. En caso de insuficiencia renal el aclaramiento de Ganciclovir procedente de Valganciclovir disminuye y aumenta su semivida de eliminación siendo necesario un ajuste de dosis en función del daño renal (Tabla 2). La hemodiálisis reduce la concentración plasmática de Ganciclovir aproximadamente en un 50% tras su administración como Valganciclovir.

5.-EVALUACION DE LA EFICACIA:

Indicación: "Prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos (R-) al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo (D+)"

5.1. Ensayos clínicos disponibles.

Valganciclovir oral *vs* Ganciclovir oral: Estudio Paya, 2004[3]

Tabla 4. Proporción de pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV (invasión de tejidos + síndrome por CMV), infección y rechazo agudo en el grupo Valganciclovir oral vs Ganciclovir oral y enfermedad por CMV en el subgrupo de pacientes sometidos a trasplante renal. *Paya C, et al.2004*

Variable de eficacia	Valganciclovir oral(n=239)	Ganciclovir oral (n=125)	P	RAR y NNT
Primarias: Enfermedad por CMV Durante la profilaxis 6 meses	 0.8% 12.1%	 1.6% 15.2%	 ns ns	-
Secundarias Enfermedad por CMV 12 meses Infección por CMV 6 meses 12 meses Rechazo agudo 12 meses	 17,2% 39,7% 48,5% 32.6%	 18,4% 43.2% 48.8% 36%	 ns ns ns ns	-
Subgrupo de pac. trasplante renal	**Valganciclovir oral (n=81)**	**Ganciclovir oral (n=30)**		
Enfermedad por CMV 6 meses Rechazo agudo 12 meses	6% 23.5%	23% 23.1%	<0.05 ns	RAR:16.9% (IC95%: 2.7%, 31%).

La eficacia y seguridad de Valganciclovir oral *vs* Ganciclovir oral para la profilaxis de CMV en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido fue comparada en un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego en 372 pacientes D+/R- para CMV sometidos a un trasplante de órgano sólido (corazón, hígado, riñón). El estudio se centró en pacientes (D+/R-) dado que ésta es la población de más riesgo para la enfermedad CMV que otras combinaciones de serotipos donante/receptor. Los pacientes fueron

aleatorizados para recibir Valganciclovir 900 mg/24h o Ganciclovir 1000 mg/8h. El tratamiento se inició dentro de los diez días posteriores al trasplante y se prolongó hasta 100 días. Para el análisis de eficacia se consideró la población por intención de tratar (364 pacientes) de los cuales 120 (33%) fueron sometidos a un trasplante de riñón.

A los 6 meses del trasplante, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en la incidencia de enfermedad por CMV (síndrome por CMV; invasión de tejidos) entre ambos grupos (12% para Valganciclovir *vs* un 15% para el Ganciclovir, p=ns).
Los dos grupos también fueron comparables en cuanto a la incidencia de enfermedad por CMV a los 12 meses (17.2% *vs* 18.4%). No obstante, en el análisis por subgrupos por órgano trasplantado, se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la incidencia de enfermedad por CMV en los pacientes sometidos a trasplantado renal en tratamiento con Valganciclovir *vs* Ganciclovir (6% vs 23%, p<0.05) (Tabla 4).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Valganciclovir oral *vs* Ganciclovir oral: Estudio Paya, 2004[3]

Valganciclovir es un profármaco de Ganciclovir y por consiguiente los efectos observados con Ganciclovir son igualmente aplicables al Vanganciclovir. En este estudio, la proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos relacionados con la administración del fármaco en estudio fue similar en ambos grupos (40.6% Valganciclovir; 34.1% Ganciclovir). Sin embargo, en el grupo Valganciclovir se observó una mayor incidencia de leucopenia (13.5% vs 7.1%, p=0.067) y neutropenia (8.2% vs 3.2%, p= 0.063) (Tabla 5); en cambio, otras alteraciones hematológicas fueron más frecuentes (aunque sin significación estadística en el grupo Ganciclovir: valor de plaquetas <100000/mcl (25.6% Ganciclovir *vs* 18.9% Valganciclovir, p=0.14) y Hb<8 g/dL (8.7% Ganciclovir *vs* 5.7% Valganciclovir, p= 0.28).

Tabla 5. Efectos adversos hematológicos del Valganciclovir oral vs Ganciclovir oral. *Paya C, et al.2004*

	VALGANCICLOVIR ORAL	GANCICLOVIR ORAL	p
Leucopenia	13.5%	7.1%	0.067
Neutropenia	8.2%	3.2%	0.063
Plaquetopenia	18.9%	25.6%	ns
Hb <8 g/dL	5.7%	8.7%	ns

Nota: ante estos resultados en la ficha técnica del Valganciclovir se indica:

"Valganciclovir no debe ser administrado si el número absoluto de neutrófilos es inferior a 500 cel/ml, el número de plaquetas es <25,000/ microlitro ó si la concentración de Hb es <8 g/dl. La recuperación en el recuento de células empieza a producirse a los 3-7 días de la interrupción del tratamiento."

Resistencias al tratamiento: Estudio Boivin, 2004[4]

La baja biodisponibilidad oral del Ganciclovir puede predisponer a la aparición de resistencias virales debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas por el fármaco tras la administración oral. La resistencia viral a Ganciclovir se ha relacionado con mutaciones en el gen UL97, codificador de la proteína kinasa vírica y, aunque también se han descrito casos de mutaciones de este gen en pacientes tratados con Valganciclovir, éstas no se han asociado a la aparición de resistencias. Un estudio reciente[4] ha investigado la aparición de resistencias a Ganciclovir en 301 pacientes que recibieron profilaxis de infección por CMV con Ganciclovir oral o con Valganciclovir oral durante 100 días . En el grupo de pacientes tratados con Ganciclovir, la incidencia de mutaciones en el gen UL97 fue del 1.9% (2/103) al final de la profilaxis, mientras que no se detectaron mutaciones asociadas a resistencia en las muestras de los pacientes que recibieron Valganciclovir.

7. EVALUACION ECONOMICA:

El coste de la profilaxis de la enfermedad por CMV en el trasplante renal realizado con Valganciclovir oral o Ganciclovir oral se presenta en la tabla 7.

Tabla 7. Coste de la profilaxis infección por CMV en el trasplante renal en pacientes tratados con Valganciclovir oral y Ganciclovir oral (según PVP).

	Valganciclovir oral (Valcyte®)	Ganciclovir oral (Cymevene®)

Pauta	900 mg/24h	1000 mg/8h (3 g/día)
Inicio profilaxis	10 días del trasplante	72h post-trasplante
Duración profilaxis	hasta 100 días post-trasplante	12 semanas
Coste	4342,5 €	4040,28 €

Nota: a) considerando el inicio de profilaxis con Valganciclovir oral (900 mg/24h) a las 72 h del transplante y hasta un periodo de 100 días, el coste del tratamiento seria de 4680,25 €;
b) considerando inicio de profilaxis a las 72 h del trasplante con Ganciclovir ev (5 mg/kg/24h) 7 días seguido de Valganciclovir oral (900 mg/24h) hasta 100 días post- trasplante el coste del tratamiento seria de 4548,44 €

8. CONCLUSIONES

Eficacia: la eficacia del Valganciclovir oral para la profilaxis de CMV en donantes seronegativos en el trasplante de órganos sólidos es comparable a Ganciclovir oral (900 mg de Valganciclovir oral una vez al día es tan efectivo como 1 g de Ganciclovir 3 veces al día). Sin embargo, en el estudio de Paya se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de enfermedad por CMV en el subgrupo de pacientes D+/R- sometidos a trasplante renal. En cualquier caso, son necesarios más estudios para confirmar estas diferencias.

Seguridad: Valganciclovir es un profármaco de Ganciclovir y por consiguiente los efectos observados con Ganciclovir son igualmente aplicables al Vanganciclovir. No obstante, Valganciclovir se ha relacionado con una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia por lo que no debe ser administrado en pacientes con alteraciones hematológicas preexistentes

Coste: el Valganciclovir oral y Ganciclovir oral son similares en cuanto a coste de la profilaxis de la enfermedad por CMV en el trasplante renal realizado con Valganciclovir oral o Ganciclovir oral en pacientes D+/R-

Dos aspectos hacen más ventajoso al Valganciclovir oral vs Ganciclovir oral: la administración única diaria y la falta de resistencia viral debido a su mayor biodisponibilidad,

Por todo ello, se propone la **inclusión del Valgancilovir** en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos (R-) al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo (D+)

Bibliografía

1. Pescovitz M. Formulary considerations for drugs used to prevent cytomegalovirus disease. Am J Health-Syst Pharm 2003, 60 (Suppl8): S17-21

2. Cozck D, et al. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. Clin Pharmacol Ther. 72: 142-50, 2002

3. Paya C. Efficacy and safety of Valganciclovir vs oral Ganciclovir for prevention of CMV disesase in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2004

4. Boivin G et al. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. J Infect Dis 2004. 189 (9): 1615-8

5. Lowance D. Valacyclovir for the prevention of CMV disease alter renal transplantation. N Eng J Med. 1999 340: 1462-70.

6. Sund F, et al. CMV disease in CMV-mismatched renal transplant recipients with prophylactic low dose valaciclovir. Journal of Clinical Virology 2001 23: 107-111

7. Srikanth P, et al. Low dose valaciclovir prophylaxis against cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. Transpl Int 2003, 16: 726-729

8. Yango A, et al. Comparative study of prophylactic oral ganciclovir and valacyclovir in high-risk kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2003 18:809-813.

9. Protocolo Prevención y tratamiento de la enfermedad por Citomegalovirus en el trasplante renal. Hospital Son Dureta. Noviembre 1999

10. Delgado O, Sánchez A, Cervera M, Munar MA, Gascó J, Marco J. La enfermedad por citomegalovirus en el trasplante renal. Farm Hosp. 2000; 24(5):296-303

11. Pescovitz MD et al. Vanganciclovir Study Group. Valganciclovir for prevention of CMV disease: 12 month follow up of a randomized trial of 354 D+/R- transplant recipients. Am J Transplantation. 2003; 3:575 (Abstract)

12. Folkmane I, Bicans J, Amerika D, Chapenko S, Murovska M, Rosentals R Low rate of acute rejection and cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with basiliximab. Transplant Proc. 2001 Nov-Dec; 33(7-8):3209-10.

13. Lebranchu et al. Immnunoprophylaxis with Basiliximab Compared with Antithymocyte Globulin in renal transplant patients receiving MMF- containing triple therapy. American Journal of Transplantation 2002, 2:48-56

14. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. Drugs. 2003; 63(24):2803-35.

15. Nashan B, et al. Randomised trial of basiliximab vs placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Lancet 1997, 350: 1193-8

16. Hengster P, Pescovitz MD, Hyatt D, Margreiter R. Cytomegalovirus infections after treatment with daclizumab, an anti IL-2 receptor antibody, for prevention of renal allograft rejection. Roche Study Group. Department of Transplant Surgery, University Hospital Innsbruck, Austria. Transplantation. 1999 Jul 27; 68(2):310-3.

- Ficha técnica Valcyte® (Roche Farma)

- Ficha técnica Cymevene® ev y oral (Roche Farma)

- Informe Valganciclovir emitido por la FDA

- Ficha técnica Valtrex®

- Micromedex 2004

VORICONAZOL

Comisión de Infecciones y Política Antibiótica HSD
Informe de evaluación 8-3-2004

Drs Francesc Puigventós, Ana Salas, José Luis Pérez, Olga Hidalgo.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Voriconazol.
Autores del informe: Coordinación: Dra Ana Salas. Autores: Drs Francesc Puigventós, Ana Salas, José Luis Pérez, Olga Hidalgo.
Fecha de redacción: 15-12-2003, actualizado 8-3-2004

2.- SOLICITUD:

Solicitud de inclusión: Dr.J Besalduch. Servicio de Hematología. 15-11-2002.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Voriconazol. Nombre comercial Vfend (Lab Pfizer)
Presentaciones: Vial 200 mg, comprimidos 200 mg, comprimidos 50 mg.
Vfend® 50 mg 28 comp recubiertos
Vfend® 50 mg 56 comp recubiertos
Vfend® 200 mg 14 comp recubiertos
Vfend® 200 mg 28 comp recubiertos
Vfend® 200 mg iv 1 vial perfusió

Coste para el hospital.:Vial 200 mg: PVL 142 €; Tabletas 200 mg PVL: 38 € ; Tabletas 50 mg PVL: 8 €.
Grupo Terapéutico ATC: J02AC. Antimicóticos vía sistémica

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España (Ver ficha técnica).
-Tratamiento de la aspergillosis invasiva
-Tratamiento infecciones graves por Candida (incluyendo C krusei) resistentes a fluconazol.
-Tratamiento infecciones fúngicas graves por Scedosporium spp, Fusarium spp.
Indicación **no** aprobada: -Tratamiento empírico fiebre neutropénica

4.2 Mecanismo de acción.
Voriconazol es un antifúngico triazólico derivado de segunda generación de fluconazol. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del enzima 14- alfa lanosterol, dando lugar a la alteración de la síntesis de ergosterol y por tanto a la formación de una membrana celular con características anormales y acumulación de esteroles tóxicos intermedios.

4.3 Posología. Dosis usual y duración de tratamiento.

Voriconazol: Dosis usuales

VIA	DOSI CÀRGA		DOSIS MANTENIMIENTO	
	Pes >40 Kg	Pes <40 Kg	Pes >40Kg	Pes <40Kg
ORAL	400mg/12h (primeras 24h)	200mg/12h (primeras 24h)	200mg/12h	100mg/12h
IV	6mg/Kg/12h (primeras 24h) Velocidad màxima de infusión: 3mg/Kg/hora durant 1-2 hores.		4mg/Kg/12h	

Voriconazol: Dosificación en situaciones especiales:	
Insuficiencia Hepática:	Cirrosis, dar mitad de dosis de mantenimiento. (no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepàtica grrave).
Insuficiencia renal	La vía intravenosa no debe emplearse cuando Cl Creat 50 ml/min, debido a acumulación del excipiente, debe pasarse a vía oral. Dicho excipiente (sulfo-butil-eter-ciclodextrina =SBECD) está asociado a efectos histológicos negativos en el riñón (vacuolización citoplasmática del epitelio de los túbulos renales, de la pelvis renal y de la vejiga urinaria).
Administración conjunta con otros fármacos con los que interacciona	Paciente de ≥40 kg :350 mg/12h con rifabutina; 400 mg/12h con fenitoina; Paciente < 40 Kg:: 200 mg/12h con rifabutina; 200 mg/12h con fenitoina
Respuesta insuficiente	≥40 kg : 300 mg/12h. < 40 Kg: 150 mg/12h

Duración del tratamiento: 15 días tras último cultivo positivo y/o resolución clínica.

4.4 Farmacocinética.

-Absorción: Tras su administración por vía oral se absorbe rápidamente en ayunas, llegando a la Cmàx en 2 horas.. La biodisponibilidad oral es del 96%. Las comidas ricas en grasas interfieren en'l absorción del voriconazol disminuyendo la Cmàx y l'AUC (34% y 24% respectivamente). Las concentraciones plasmàticas máximas en estado de equilibrio tras la administración IV de 3-6 mg/Kg/12h es de 2,7-6 mg/ML y por vía oral, dando una dosis de 200mg/12h, oscilan entre 2,2-3,4 mg/ML. –

-Distribución: El volumen de distribución es de 4,6 L/Kg distribuyéndose de forma importante a los líquidos corporales (también en líquido cefalorraquideo) y a los tejidos. Su unión a proteínas plasmátiques es de aproximadamente el 58%. –

-Metabolismo: Se metaboliza en el hígado, a través del sistema del citocromo P-450, por lo que deben considerarse algunas interacciones potenciales con otros fármacos que comparten su misma vía metabólica (Hoffman HL, et al. Expert Opinion on Investigational Drugs 2002;11:409-29).

-Eliminación: Se elimina por metabolismo hepático y menos de un 2% de la dosis excretada por orina corresponde al fármaco inalterado. La mayor parte del fármaco (>94%) se excreta durante las primeras 96h tras administración oral e intravenosa. El t1/2 d'eliminación es de 6 horas y es dosis-dependiente.

A pesar de que no es un fármaco nefrotóxico, la **formulación para administración intravenosa** posee un excipiente que puede acumularse en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 50 ml/min y causar nefrotoxicidad. La **forma farmacéutica oral está exenta de este problema** y puede prescribirse a pacientes que presenten cualquier grado de insuficiencia renal (incluyendo anúricos).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5A. Eficacia microbiológica

-Sensibilidades microbiológicas según datos publicados:

El voriconazol presenta un amplio espectro con actividad marcada frente a diferentes espècies de Candida spp:

-C. albicans, C. krusei, C. glabrata, C. dublinensis, C. inconspicua, C. tropicalis, C. guillermondi) incluyendo las cepas resistentes a fluconazol.

-Aspergillus spp (A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. nigeri, A. nidulans)

-Scedosporium spp (S. apiospermum, S. prolificans) i

-Fusarium spp (F. oxysporum).

Voriconazol sensibilidad	***M GEO***
Candida spp	< 0,20
Criptococo spp	0,05
Tricosporium asahii	0,25
Aspergillus spp	< 0,9
Scedosporium apiospermun	1,43
Scedosporium prolificans	> 8

Fusarium	7,07

También se han obtenido respuestas clínicas parciales o completas en infecciones fúngicas sistémicas producidas por Alternaria spp, Blastomyces dermatitidis, Cladosporium spp, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans e Histoplasma capsulatum.

ESPECTRO ANTIFÚNGICO Y ACTIVIDAD *IN VITRO*

Voriconazol, como el resto de azoles, tiene una actividad fungistática y, desde un punto de vista general, su espectro es amplio. La mayor ventaja que ofrecen los azoles de nueva generación es una mayor actividad *in vitro* que sus predecesores, razón por la cual amplían su espectro a especies y cepas con resistencia intrínseca o adquirida a éstos. Ver tabla 1.

Tabla 1. Espectro del voriconazol, posaconazol y ravuconazol.

Género o especie fúngica	*Actividad*
Hongos levaduriformes	
Candida albicans fluconazol-S	+++
Candida albicans fluconazol-R	++
Candida glabrata fluconazol-S	+++
Candida glabrata fluconazol-R	++
Candida krusei	++
Candida lusitaniae anfotericina-S	+++
Candida lusitaniae anfotericina-R	+++
Otras especies de *Candida*	+++
Cryptococcus neoformans	+++
Hongos filamentosos	
Aspergillus[a]	+++
Fusarium[b]	+ / ++
Scedosporium apiospermum[b]	++
Scedosporium prolificans[b]	0 / +
Zigomicetos (*Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus*)[a]	0
Hongos dimórficos	
Histoplasma capsulatum	+++
Blastomyces dermatitidis	++
Coccidioides immitis	+++
Penicillium marneffei	+++
Sporothrix schenckii	++

[a]Posaconozol, más activo que el voriconazol y el ravuconazol.
[b]Voriconazol, más activo que el posaconazol y el ravuconazol.

Voriconazol y los nuevos derivados triazólicos son algo más activos que el fluconazol frente a los hongos levaduriformes, especialmente frente a las especies de *Candida* (tablas 2 y 3). Sin embargo, sólo ante la presencia de especies intrínsecamente resistentes al fluconazol, como *Candida krusei*, o de cepas con resistencia adquirida (*Candida albicans* y *Candida glabrata*) esta diferencia parece tener significación clínica por lo que las **indicaciones del fluconazol y del itraconazol continúan vigentes.**

Tabla 2. Sensibilidad comparada[a] de las especies más frecuentes del género *Candida*.

Especie	CMI 90% (µg/ml)			
	Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Ravuconazol
Candida albicans	1	0,5	0,03	0,03
Candida glabrata	4	32	1	2
Candida parapsilosis	4	2	0,06	0,12
Candida tropicalis	2	2	0,12	0,12

[a]Adaptado de Pfaller *et al*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 43:1723-1727.

De cualquier forma, como ya se ha comentado, siempre existe un cierto grado de resistencia cruzada entre todos los azoles, por lo que las cepas resistentes al fluconazol presentan sensibilidad disminuida a los nuevos compuestos (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Sensibilidad comparada[a] en especies de *Candida* menos frecuentes.

Especie	CMI 90% (µg/ml)

	Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Posaconazol
Candida krusei	16	64	0,5	0,5
Candida lusitaniae	1	2	0,12	0,06
Candida guillermondii	0,5	16	0,5	0,5
Candida famata	1	16	0,5	0,5

[a]Adaptado de Pfaller *et al*. J Clin Microbiol 2003; 41:78-83.

Tabla 4. Sensibilidad comparada[a] según el grado de resistencia al fluconazol en las especies más frecuentes de *Candida*.

Especie	CMI 90% (µg/ml)		
	Itraconazol	Voriconazol	Ravuconazol
Candida albicans			
	0,12	0,015	0,015
Fluconazol S			
	1	1	2
Fluconazol SDD			
	>8	>8	>8
Fluconazol R			
Candida glabrata			
Fluconazol S	1	0,25	0,5
Fluconazol SDD	2	1	2
Fluconazol R	>8	8	8

[a]Pfaller *et al*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 43:1723-1727.

Aunque los métodos de determinación de la sensibilidad en los hongos filamentosos están menos estandarizados que para las levaduras, razón por la que los datos *in vitro* deben ser tomados con precaución, parece claro que los nuevos azoles presentan también una buena actividad frente a determinadas especies.
En general, las especies de *Aspergillus* son sensibles, siendo el posaconazol el más activo de todos ellos.E**l voriconazol es el que parece tener mayor actividad frente a las especies de *Scedosporium* y *Fusarium***, aunque *Scedosporium prolificans* es más resistente a todos los azoles y a la anfotericina, de ahí la dificultad y mal pronóstico de las infecciones por este hongo. Hay que hacer notar que la actividad frente a hongos zigomicetos es muy escasa en los compuestos que nos ocupan (tabla 5).

Tabla 5. Sensibilidad comparada de hongos filamentosos responsables de infecciones invasoras en pacientes inmunodeprimidos[a].

Especie	Media geomética (µg/ml)		
	Anfotericina	Voriconazol	Posaconazol
	1,10	0,42	0,07
Aspergillus fumigatus			
	1,26	0,34	0,06
Aspergillus flavus			
	0,70	0,35	0,09
Aspergillus niger			
	–	3,29	>8
Scedosporium prolificans			
	–	0,17	0,79
Scedosporium apiospermum			
	20,1	8,9	32
***Especies de* Fusarium**			
	57,8	41,1	32
Zigomicetos			

[a]Adaptado de diversos trabajos citados en la bibliografía.

5B. Eficacia clínica

5.1 La eficacia se basará en la evaluación de los ensayos clínicos disponibles.

Se han revisado los estudios disponibles en cada una de las tres indicaciones siguientes:

A) Voriconazol en aspergillosis invasora
B) Voriconazol en candidosis
C) Voriconazol en neutropenia febril
D) Voriconazol en en el tratamiento de micosis raras, emergentes o refractarias

5.2 Resumen de los estudios disponibles para cada indicación

A) Voriconazol en aspergillosis

1 -: Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15. Estudio randomizado, frente a anfotericina B deoxicolato

Ensayo aleatorizado, no ciego, en 277 pacientes con Aspergillosis invasora confirmada o probable (45 % neutropénicos):144 en el grupo de voriconazol y 133 en el de anfotericina B deoxicolato.
Dosis:
-Voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 4mg/Kg/12h mínimo 7 días, después 200 mg/12h oral
-Anfotericina convencional 1 a 1,5 mg/Kg/día
Si fracasaba el tratamiento o intolerancia, se permitía el uso de otros antifúngicos
Análisis por intención de tratar modificada (MITT): Respuesta a las 12 semanas: 53% voriconazol, 32% con anfotericina B deoxicolato (diferencia: 21,2% - IC 95%: 10,4%-32,9%)
Supervivencia: 71% con voriconazol, 58% con anfotericina B deoxicolato

Voriconazol en aspergilosis invasora vs Anfotericina B deoxicolato
RESUMEN RESULTADOS EFICACIA
Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15

Resultados evaluados en el estudio, a la semana 12.	Voriconazol MITT n=144	Anfo B deoxicolato MITT n=133	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
EFICACIA*					
Primarios					
-Respuesta parcial + completa	52,8 %	31,6 %	-21,2% (IC: 10,4-32,9)	0,001	5 (3-10)
Secundarios subgrupos(Resp Parc+Comp)					
-Estado hem neutropénico	63,0%	38,1%	-25,3 % (IC: 9,8-32,6)	0,02	4 (2-14)
-No neutropenia.	54,3 %	31,5%	-23,8%	s	4
-Neutropenia	50,8%	31,7 %	-19,1%	s	5
Secundarios					
-Supervivencia	70,8 %	57,9 %	-12,9 % (IC: 1,7-24,1)	0,02	8 (4-59)

RESUMEN RESULTADOS SEGURIDAD

Resultados evaluados en el estudio,	Voriconazol n=194	Anfo B deoxicolato n=185	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
SEGURIDAD*					
-Alteraciones visuales	44,8%	4,3 %	-40,5% (IC:32,9-48,1)	<0,001	2,5 (2-3)
-Intolerancia infusión	3,1 %	24,9%	+21,8 %(IC:15,1-28,59	<0,001	5 (4-7)
-Reacciones cutáneas	8,2 %	3,2 %	-5 % (IC: 0,4-9,6)	=0,05	20 (10-250)
-Insuficiencia renal	1,0%	10,3%	+9,2% (IC:4,6-13,8)	<0,001	11(7-22)

* Datos extraídos de la publicación . IC calculados mediante el programa **"EBM calculator"** para agendas PDA.

Evidencias aportadas.Ventajas:
-Eficacia: Diferencias absolutas significativas y de magnitud clínica a favor de Voriconazol en respuesta + 21 % (NNT=5), tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos, y también en supervivencia + 13 % (NNT =8)
-Seguridad: Diferencias significativas y de magnitud clínica de toxicidad: Voriconazol presenta un -9 % de Insuficiencia renal , -22 % de intolerancia infusión, +40,5% de alteraciones visuales, + 5 % de reacciones cutáneas.

Limitaciones de la evidencia. Validez y aplicabilidad:

-Ensayo no ciego, tiene menos validez interna
-Muestra de 391 pacientes (MIT) , pero análisis por intención de tratar modificado (MITT) evalúa 277 pacientes (se pierden 29 % debido principalmente a que no se confirma diagnóstico de aspergillosis), seguramente el tratamiento en nuestro medio, de inicio empírico, se acercará más a la muestra de MIT, por lo que los resultados de eficacia a favor de Voriconazol es posible que sean menores en la práctica.
-Se compara con Anfo B deoxicolato y no con Anfo B liposomal que es

-a) el estándar en nuestro medio.

-b) tiene mejor perfil de toxicidad renal y de tolerancia de la infusión. Ello puede haber influido en los resultados de duración de tto (mediana de 10 dias con Anfo deoxicolato vs 77 días con Voriconazol) y de la necesidad de suspensión y terapia alternativa (80,5 % de los pacientes con Anfo B deoxicolato vs 36 % de los pacientes con Voriconazol). Otra explicación que explicaría estas diferencias, en cuanto a duración de tratamiento, se justificarían por una prolongación de la supervivencia en el grupo de pacientes tratados con voriconazol.

-Duración del tratamiento antifúngico

-Duración medicamento adjudicado 10 días Anfo B deoxicolato vs 77 días Voriconazol

-Duración global (Medicamento en ensayo + terapia alternativa) es de mediana 87 días en Voriconazol y 46-57 días en Anfo B deoxicolato (datos EMEA)

-Ello puede haber influido en la diferencia de eficacia , de hecho se acepta implícitamente en la discusión del ensayo publicado "No es probable que la duración del tratamiento sea el único factor que contribuye a los mejores resultados globales obtenidos con Voriconazol"

	Voriconazol	Anfo B convencional
Mediana de duración de tratamiento	77 días total (con tratamiento intravenoso 10 días) 87 días sobre ITT duración total (EMEA)	10 días total 57 días - 46 días i d id (EMEA)
Se administró otro antifúngico	en 52/144 (36%) pacientes (Anfo B 20, Anfo B formulación lipídica 14, Itraconazol 17 y combinación 1)	en 107/133 (80,5%) pacientes Anfo formulación lipídica 47 pacientes, itraconazol 38, otros o combinación 22).

-Se excluyen del ensayo pacientes con ventilación artificial

2 –Denning DW, et al. Clin Infect Dis 2002;34:563-71.

Estudio abierto, no comparativo
Pacientes con neoplasia hematológica maligna o trasplante alogénico
Respuesta completa o parcial total: 48%
Respuesta completa o parcial en pacientes con tratamiento completo con voriconazol: 59%
Respuesta completa o parcial como terapia de rescate: 38%
Estudio no controlado y comparación con resultados de otros estudios publicados entre 5 y 10 años antes

B) Voriconazol en candidosis

1 – Ally R, et al. Clin Infect Dis 2001;33:1447-54. Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparativo en pacientes con candidosis esofágica

Voriconazol 200 mg/12h frente a fluconazol 200 mg/24h
391 pacientes (mayoría VIH+)
Mínimo 7 días (rango 2-6 semanas) hasta resolución clínica
Curación: 98,3% con voriconazol, 95,1% con fluconazol

C- Voriconazol en neutropenia febril

– Walsh, et al. N Engl J Med 2002;346:225-234. Estudio multicéntrico, randomizado, comparativo frente a anfotericina B liposomal

837 pacientes con neutropenia febril: 415 en el grupo de voriconazol y 422 en el de anfotericina B liposomal.
Dosis
-Voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 3 mg/Kg/12h iv o 200 mg/12h oral
-Anfotericina liposomal 3 mg/Kg/día
Resultado: Voriconazol inferior a anfotericina B liposomal en éxito terapéutico según definición de curación (diferencias de intervalo de confianza no podían exceder 10 puntos)
Infecciones fúngicas: 8 (1,9%) en el grupo de voriconazol y 21 (5%) en el grupo de anfotericina B liposomal (p=0.02)
El análisis individual de 4 de los 5 elementos que se consideraron como criterios de éxito terapéutico favorecieron a la anfotericina B liposomal
Mortalidad similar en ambos grupos

Voriconazol en neutropenia febril vs Anfotericina B Liposomal

RESUMEN RESULTADOS EFICACIA
Walsh, et al. N Engl J Med 2002;346:225-234

Resultados	Voriconazol n=415	Anfo B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
EFICACIA*					
Primario					
-Variable compuesta de 5 items	26,0 %	30,6%	--	ns	--
Secundarios (variables desagregadas)					
1-No emergencia infección fúngica en 7 días	98,1%	95,0%	+3,1 % (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
2-Supervivencia 7 días después de final tto	92,0 %	94,1%	--	ns	--
3-No interr. prematura deterapia por tox. o falta eficac.	90,1 %	93,4%	--	ns	--
4-Resolución fiebre durante periodo neutrop.	32,5 %	36,5%	--	ns	--
5-Resp parcial/completa en pac con infec, al final del tto	46,2 %	66,7%	--	ns	--
Secundario (complementarios de punto 1, 2 y 3)					
-Emergencia de infección fungica documentada	1,9%	5,0%	-3,1 (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
-Mortalidad	8,0%	5,9%	--	ns	--
-Interrupción por falta de eficacia (persistencia fiebre	5,3 %	1,2%	+4,1% (1,7-6,5)	0,001	24 (15-59)
Análisis subgrupos					
-Emergencia infección fungica durante tto en PAC ALTO RIESGO	1,4%	9,2%	-7,8 %(2,6-12,9)	0,003	13 (8-38)

RESUMEN RESULTADOS SEGURIDAD

Resultados	Voriconazol n=415	Anfo B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
SEGURIDAD*					
-Visión anormal	21,9%	0,7%	+21,1 % (17,1-25,2)	<0,001	5 (4-6)
-Visual alucinaciones	4,3%	0,5%	+3,9 % (1,8-5,9)	<0,001	26 (17-56)
-Creat serica x 2	7,0%	7,6%	--	ns	--
-Creat serica x 1,5	10,4%	19,0%	-8,6 % (3,8-13,3)	<0,001	12 (8-26)
-Intolernacia admón. . Ej Flushing	3,4%	10,9%	-7,4 %	<0,001	13,5

* Datos extraídos de la publicación . IC calculados mediante el programa "EBM calculator" para agendas PDA.

Limitaciones de la evidencia. Validez y aplicabilidad:

-Ensayo no ciego, tiene menos validez interna
-No diferencia significativa de eficacia en variable principal. Variable de dificil interpretación clínica.
-Variable secundarias solo 1 de las 5 a favor de voriconazol de magnitud + 3,1 % e IC inferior cerca del 0 y NNT bastante elevado, aprox 30.

-En las otras 4 variables secundarias la tendencia es a favor de Anfotericina B Liposomal, incluyendo una menor mortalidad aunque no significativas. La interrupción por falta de eficacia es más alta con voriconazol 5,3 % vs 1,2 % (p=0,001)
-Subgrupos: En pacientes de alto riego hay menos emergencia de infección fúngica durante la terapia 2/143 (1,4%) vs 13/141 (9,2%) p=0,003 . (Los pacientes con emergencia de infección durante terapia, tienen más mortalidad a 30 días).
-Seguridad con diferencias significativas pero de poca magnitud en intolerancia infusión y toxicidad renal (menos en grupo Voriconazol) y alteraciones visuales (menos en grupo Anfotericina)

D) Voriconazol en el tratamiento de micosis raras, emergentes o refractarias

– Perfect JR, et al. Clin Infect Dis 2003; 36:1122-31. Estudio de eficacia, tolerabilidad y seguridad de voriconazol de rescate o intolerancia.

273 pacientes con micosis refractaria o intolerante al tratamiento de inicio
28 pacientes con infecciones para las cuales itraconazol no se halla aprobado
Respuesta global: 50%
Respuesta en pacientes con fallos a los tratamientos iniciales: 47%
Respuesta en tratamiento primario con voriconazol: 68%
Interrupciones o disminuciones de dosis en menos del 10% de pacientes

5.3 Revisiones. Se especificarán si existen metaanálisis o revisiones publicadas y sus conclusiones.
Ver apartado siguiente

5.4 Evaluación de fuentes secundarias. Opiniones de expertos expresados en recomendaciones o Guías de práctica clínica, editoriales de revistas.

Se han consultado:

-Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia Profiaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente onocohematológico Rev Esp Quimioter 15,4:387-401 Dic 2002: "

-Gavalda et al (MICOMED, GESITRA, SEIMC): Recomendaciones par el tratamiento de la infección por Aspergillus spp. Documento de consenso.Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(10):571-8.

-Gavalda et al (MICOMED, GESITRA, SEIMC): Recomendaciones para el tratamiento dela invasión fúngica invasiva por Candida spp. Ehferm Infecc Microbiol Clin 2003; 2003; 21(9): 498-508

-Anónimo: Voriconazol. Rev Prescrire 2003, 23, 243: 655-58.

-Anónimo: Solicitud de antifúngicos de uso restringido. Hospital Virgen del Rocio. 2003

-Crespi M, Salas A. Nuevos antifúngicos, revisión crítica de ensayosclínicos pivotales, Seminario evaluación nuevos medicamentos HSD. Nov 2003

-S. Grau: Problemática en la elección de nuevos antifúngicos: Voriconazol y Caspofungina. XIII Jornades Seveis de Farmacia Hospitals comarcals de Catalunya. Olot. Octubre 2003.

-MTRAC: Voriconazole. Oct 2003

-DrugDex Micromedex 2004

6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos
El voriconazol es bien tolerado y tiene unos efectos adversos mínimos tras su administración. Los más frecuentes son los transtornos visuales reversibles y relacionados con la dosis (8%-

69%) como la percepción visual alterada, visión borrosa y fotofobia (1-24%). En los estudios de fase I e II la tasa de suspensión del tratamiento por los efectos adversos visuales fue de <1% .
También se han descrito efectos adversos como alucinaciones (4,3%), cefaleas (12%-56%), erupciones cutáneas (1-19%), náuseas (5,9%), vómitos (4,8%), diarrea (1,1%) y dolor abdominal (1,7%).
Se ha observado que da alteraciones en las pruebas de función hepática entre el 4,3% y 26,5% y el riesgo de presentarlo aumenta cuánto más elevadas sean las concentraciones plasmáticas del fármaco, pero se trata de un efecto reversible que desaparece cuando se suspende el tratamiento.
De forma poco frecuente, se ha asociado a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con ictericia, hepatitis y IH con resultado fatídico.
También puede dar alteraciones sanguíneas como trombocitopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia, púrpura, agranulocitosis, eosinofília, CID; linfoadenopaties, linfangitis, edemas periféricos, hipocalemia, hipoglucemia; síndrome del distrés respiratorio, edema pulmonar, sinusitis, entre otros.

6.2 Ensayos clínicos comparativos. Mismo esquema que punto 5.2.

Ver en punto 5.2, tablas que describen efectos adversos

6.3 Fuentes secundarias. Boletines Farmacovigilancia, Micromedex-Drug-dex, etc.

Nota farmacovigilancia 2003 : Prolongación intervalo QT, « torsades de pointes ». Vigilar bien niveles electrolitos antes de iniciar el tratamiento (potasio, magnesio, calcio).

6.4 Precauciones de empleo

-Fotosensibilidad: Evitar luz

-**Contraindicado**:: Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, sirolimus. rifampicina, carbamacepina, barbituricos, ergotamínicos. El uso del voriconazol está contraindicado a pacientes con hipersensibilidad conocida y con la administración concomitante de medicamentos que se metabolitzan por el citocromo P4501 (antiepilépticos, rifamicinas, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, anticoagulantes orales, prednisolona, terfenadina, astemizol, quinidina, cimetidina, cisaprida, pimozida, alcaloides ergóticos, zumo de pomelo, estatinas, alcaloides de la vinca, benzodiazepinas entre otros). (Nota: Pendiente de revisar)

-Modificación dosis de Voriconazol: Pacientes con Fenitonia, rifabutina. Si ≥40 kg : 350 mg/12h con rifabutina; 400 mg/12h con fenitoína. Si < 40 Kg: 200 mg/12h con rifabutina; 200 mg/12h con fenitoina . (Nota: Pendiente de revisar)

-**Modificación dosis de otros medicamentos** mientras se está en tratameinto con Voriconazol: Ciclosporina, tacrolimus, fenitoína, omeprazol, alerta Inhibidores Proteasa, NNRTI, benzodiacepinas, estatinas, calcio bloqueadores, sulfonilurea, alcaloides vinca. (Pendiente de revisar)

Tabla Resumen de las interacciones medicamentosas del voriconazol[a].

Droga	Mecanismo	Resultado	Recomendación
Rifampicina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Rifabutina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Carbamacepina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Barbituratos	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Fenitoína	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	↑ dosis VCZ; monitorizar fenitoína
Astemizol	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Contraindicado
Cisaprida	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Contraindicado
Ciclosporina	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Reducir dosis y monotorizar
Tacrolimus	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Reducir dosis y monotorizar
IP	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Vigilar toxicidad
ITIAN	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Vigilar toxicidad
Warfarina	Inhibición enzimática	↑ TP	Vigilar TP

[a]Abreviaturas y símbolos. ↓: disminuir; ↑: aumentar; VCZ: voriconazol IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la trascriptasa inversa análogos de nucleósidos; TP: tiempo de protrombina.

-Ins renal: La vía intravenosa no debe emplearse cuando Cl Creat 50 ml/min, debido a acumulación del excipiente, debe pasarse a vía oral.

6.5 Seguridad. Prevención de errores de medicación en la selección

Alerta con los siguientes aspectos:
-Dosis de carga primer dia y dosis de mantenimiento son distintas
-En caso de IR, no recomendable la vía intravenosa. En cambio la vía orla no tiene problema
-Interacciones: Hay muchas, ver apartado anterior

7.- AREA ECONOMICA

7.1-Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo. Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales. Solo coste de medicación.

-El coste de Voriconazol 30 días, teniendo en cuenta que se puede administrar vía oral es bastante inferior a Caspofungina, Anfotericina B liposomal y Anfotericna B complejo lipídico.

-El coste de Caspofungina para 30 días de tratamiento es del orden 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.

En la **tabla** desarrollada a continuación se expresan, de forma orientativa, los precios de las distintas alternativas considerando una duración de tratamiento de 30 días. Sin embargo, los tratamientos pueden acortarse o prolongarse en infecciones fúngicas concretas. Una candidosis puede tratarse durante 10-15 días, mientras que determinadas micosis invasoras puede alcanzar duraciones que superan los 30 días establecidos en la tabla de referencia. Otro aspecto a tener en cuenta, tal como se ha comentado anteriormente, es la posibilidad de asociar distintos antifúngicos. En este caso, un tratamiento podría superar los 30.000 € (asociación de anfotericina B liposomal más caspofungina durante un mes).

Estimación de costes PVL medio de adquisición de un hospital.
PVL medio aproximado a dosis de mantenimiento
Primer día dosis de carga

	PVL medio******	Dosis****	Dosis día 65 Kg (u)	Coste por día	Coste 30 días €	Coste 30 días pts
Amfotericina B						
Fungizona iny 50 mg	2,13	1mg/kg/día	65 mg (2)	4,23	127	**21.131**
Ambisome iny 50 mg	133,49	3 mg/Kg/día	195 mg (4)*	533,96	16.019	**2.665.337**
Abelcet iny 100 mg	97,52	5 mg/Kg/día	325 mg (4)	390,08	11.702	**1.947.049**
Voriconazol						
Vfend iny 200 mg	142,0	4 mg/Kg dos veces al día	260 mg/12h (4)	568 (426)**	(5680+1520= 7.200)***	**1.197.979*** **
Vfend or 200 mg	38,0	200 mg/12h	200 mg/12h (2)	76	2.280****	**379.360**** **
Caspofungina						
Caspofungina iny 50 mg	478,0	50 mg/día	50 mg (1)	478	14.340	**2.385.975**
Fluconazol						
Diflucan iny 100 mg	3,30	200 mg/12h	200 mg/12h (4)	13,2	396	**65.889**
Diflucan cap 200 mg	4,98	200 mg/12h	200 mg/12h (2)	9,96	299	**49.716**

U: Nº de unidades de medicamento (viales, comprimidos) por 24 horas de tto.
*Para un paciente de 70 Kg se emplea un vial más de Ambisome, el coste por 30 días sube a 20.023 € (3.331.630 ptas)
**Si se aprovecha el vial de 200 mg en 10 días de tratamiento se ahorran 1420 € (236.268 ptas).
***Se consideran 10 días de tto intravenoso y 20 días de tratamiento oral.
****Se consideran 30 días de tto oral
*****Para la tabla se calcula sobre dosis de mantenimiento. En general el primer día se indica una dosis de carga (Ej: 70 mg de Caspofungina, 6mg/Kg de Voriconazol)

7.2-Coste eficacia incremental.

-Voriconazol vs Anfotericina B en aspergilosis invasora.

Teniendo en cuenta sólo el coste del medicamento, en base a los datos de eficacia y NNT del ensayo Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:40, tendríamos un **coste eficacia incremental** del orden de 35.000 € por Curación y de 56.000 € por muerte evitada si empleamos Voriconazol y tomando como referente Anfotericina B deoxicolato.
Sin embargo dado que el estándar actual en algunos centros hospitalarios es una Anfotericina B asociada a lípidos y asumiendo una misma eficacia de estas formulaciones que con Anfotericina B deoxicolato, el coste eficacia incremental estimado en el caso de emplear Voriconazol en de vez dicha formulación sería **un ahorro** de 22.500 a 44.100 € por curación y de 36.000 a 70.000 € por vida ganada.
Una estimación más real debería tener en cuenta otros recursos empleados y los efectos secundarios, especialmente insuficiencia renal .

	Coste 30 días Voriconazol €	Coste 30 días Anfotericina b €	NNT	Coste-eficacia incremental €
Respuesta favorable	7.200 €	Deoxicolato 127 €	5	+35.365 €
		Liposomal 16.019 €		-44.095 €
		Comp Lipidico 11.702 €		-22.510 €
Muerte	7.200 €	Deoxicolato 127 €	8	+56.584 €
		Liposomal 16.019 €		-70.552 €
		Comp Lipidico 11.702 €		-36.016 €

7.3. Estimación de costes y de beneficios clínicos esperables en el hospital, durante un año.
Determinar número de pacientes anual, candidatos al tratamiento en H. Son Dureta. Unos 15 pacientes año

7.4-Estimación del impacto económico global para el hospital en base costes reales del medicamento.
Año 2003: 75720 € (12.645.000 ptas).. Año 2004: aprox 100.000 € (16.700.000 Ptas)

7.5-Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.
No impacto directo

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos. Lugar del nuevo fármaco en terapéutica. Discusión y consideraciones.

Sumario de evidencias de Voriconazol en indicaciones usuales
-En aspergilosis invasora: Voriconazol más eficaz que Anfo B deoxicolato (con algunas dudas de validez y aplicabilidad) Voriconazol se tolera mejor, causa menos toxicidad renal, pero más alteraciones visuales. Tener en cuenta interacciones
-Subgrupos: En neutropénicos y en no neutropénicos: Voriconazol más eficaz y más seguro que Anfo deoxicolato para tratamiento aspergilosis invasora
-En candidosis esofágica, bucofaríngea; Voriconazol de eficacia similar a Fluconazol
-En cobertura de pacientes neutropénicos: Voriconazol menos eficaz que Anfo B liposomal.
-Terapia de rescate: -En pacientes con Aspergilosis invasora que no toleran o no responden a Anfotericina, Voriconazol o Caspofungina son tratamientos alternativos.
-Asociaciones de nuevos antifúngicos entre si y con Anfotericina B: Escasos estudios evidencias

Coste
-El coste de 30 días de tratamiento de Voriconazol, teniendo en cuenta que se puede administrar vía oral (7.200 €) es superior a Anfotericina B convencional (127 €) y bastante inferior a Caspofungina (14.340 €) , Anfotericina B liposomal (16.000-20.000 €) y Anfotericina B complejo lipídico (11.700 €).

Posicionamiento terapéutico.

VORICONAZOL

La comisión de infecciones aprueba incluir Voriconazol en el hospital con las siguientes condiciones de uso:

-Aspergilosis invasora :
- Voriconazol
- En caso de Insuficiencia renal, Voriconazol inyectable no debe emplearse ya que se acumula el excipente. Como alternativa en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 50 ml/min pasar a Voriconazol oral . Si no tolerancia a la vía oral: caspofungina.

-Infecciones por Scedosporium y Fusarium sp
- Voriconazol

-Candidosis invasora**:**
- Fluconazol 400-600 mg/24h
- Alternativa: Anfotericina B deoxicolato
- Pacientes con tolerancia a la vía oral y resistencia a Fluconazol: Voriconazol
- Pacientes con insuficiencia renal y no toleran vía oral: Caspofungina

Nota: Tener en cuenta interacciones potenciales con otros fármacos y toxicidad visual

8.2 Condiciones de uso en el hospital.
Se acuerda solicitar la participación de los servicios de Medicina Intensiva y Hematología para elaborar protocolos de su servicio de acuerdo con las condiciones y evidencias mencionadas.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.
-Uso en los Servicios que lo soliciten si cumplen los criterios de uso
-Especificar si se recomienda algún seguimiento o control de uso: Pendiente de valorar el seguimiento realizado hasta ahora

8.4 Retirada de otro fármaco. Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la retirada de otro fármaco
no

8.5 Programa intercambio terapéutico. Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).
no

9. BIBLIOGRAFIA

-Ally R, et al. Clin Infect Dis 2001;33:1447-54
-Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15
-Walsh, et al. N Engl J Med 2002;346:225-234
-Perfect JR, et al. Clin Infect Dis 2003; 36:1122**-31**
-Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia Profiaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente onocohematológico Rev Esp Quimioter 15,4:387-401 Dic 2002: “

-Gavalda et al (MICOMED, GESITRA, SEIMC): Recomendaciones par el tratamiento de la infección por Aspergillus spp. Documento de consenso.Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(10):571-8.
-Gavalda et al (MICOMED, GESITRA, SEIMC): Recomendaciones para el tratamiento dela invasión fúngica invasiva por Candida spp. Ehferm Infecc Microbiol Clin 2003; 2003; 21(9): 498-508
-Anónimo: Voriconazol. Rev Prescrire 2003, 23, 243: 655-58.
-Anónimo: Solicitud de antifúngicos de uso restringido. Hospital Virgen del Rocio. 2003
-JL Pérez et al: Nuevos azoles: Voriconazol (en prensa)
-Crespi M, Salas A. Nuevos antifúngicos, revisión crítica de ensayosclínicos pivotales, Seminario evaluación nuevos medicamentos HSD. Nov 2003
-S. Grau: Problemática en la elección de nuevos antifúngicos: Voriconazol y Caspofungina. XIII Jornades Seveis de Farmacia Hospitals comarcals de Catalunya. Olot. Octubre 2003.
-MTRAC: Voriconazole. Oct 2003
-DrugDex Micromedex 2004
-Cisneros J.M. Novedades en el tratamiento de la aspergilosis invasora. NFT 2003: 34; 3-6