Nº. 8

Febrer 2001

Butlletí Informatiu

Comissió d´Infecció Hospitalària, Profilaxis i Política Antibiótica.

Hospital Universitari Son Dureta

Coordinador del butlletí:

Dr Jaume Sauleda

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 Mariona Marrugat (Medicina Preventiva)

Dr. Francesc Puigventós (Farmàcia)

Dr. Jordi Reina (Microbiologia)

Dr. Jaume Sauleda (Pneumologia)

Dr. Albert Pagan (Cirurgia General i Digestiva)

Dr. JCarlos de Carlos (Pediatria)

Dr. Antoni Alomar (Ginecologia)

Dr. Ginés Martínez (Direcció Médica)

Θ ABACAVIR

Informe de evaluación pag 2

Maria Leyes. (Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna)

Θ MEROPENEM

Informe de evaluación pag 4

Francesc Puigventós (Farmacia), Ana Salas (Unidad Enfermedades Infecciosas) , Pedro Alomar (Microbiología), Juan Carlos de Carlos (Pediatría), Ricard Jordà (Medicina Intensiva)

Θ EFAVIRENZ

Informe de evaluación pag 7

Ana Salas (Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna)

Θ MEMORIA ACTIVIDAD AÑO 2000

pag 9

Ana Salas (Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna)

ABACAVIR

Informe de evaluación para la Comisión de Infecciones.

Dra. M. Leyes. Unitat de Malalties Infeccioses. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Diciembre 2000

ABACAVIR, con nombre comercial de ZIAGEN (Glaxo Wellcome), es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ANITI), específico del VIH-1.

Indicación. Tratamiento antirretroviral combinado en adultos infectados por VIH.

Recomendado por GESIDA/ Plan Nacional sobre el Sida en el año 2000 ,en pacientes no tratados previamente (1).

Posología. Ziagen comprimidos 300 mg / solución oral 15ml = 300 mg
La dosis recomendada es 300 mg /12 h. (un comp o 15 ml /12h.), pudiendo administrarse tanto con alimentos como en ayunas.

Mecanismo de acción. El abacavir es un ANITI. que actua al ser transformado intracelularmente, mediante enzimas celulares, en trifosfato de carbovir (análogo de la desoxiguanosina-5'-trifosfato), el auténtico metabolito activo. Actua inhibiendo la transcriptasa inversa a través de un doble mecanismo, compitiendo con la dGTP e incorporándose al ADN viral, produciendose la detención de la síntesis de ADN viral por la célula.
Puede presentar resistencia cruzada con 3TC, DDI y DDC (mutación M184V), aunque el desarrollo de resistencias del VIH frente al abacavir es lento, debido a que las mutaciones necesarias para adquirirla son numerosas y poco favorables biológicamente.

Farmacocinética. La biodisponibilidad oral del fármaco se aproxima al 90% y no se ve afectado metabólicamente por ninguna de las isoenzimas del citocromo P450, ni tampoco ejerce ningún efecto inhibidor sobre estas últimas, por lo que no existe riesgo de interacciones adversas con otros antirretrovirales, especialmente con el grupo de los Inhibidores de la proteasa (I.P.). La coadministración con comida reduce el AUC en un 5% y la Cmax. en un 35%, por lo que la absorción no se ve afectada de forma relevante por los alimentos.

EVALUACION DE LA EFICACIA

ESTUDIOS CLINICOS CON ABACAVIR.

A/ Eficacia en combinación con 2 ANITI v.s I.P. o no nucleósidos (NNTI) en pacientes naive

ESTUDIO ATLANTIC. La combinación de tres ANITI no mostró diferencias en la respuesta virológica a las 48 semanas (c.v > 50 copias) co respecto a I.P. o NNTI, en pacientes con carga vírica < 50.000 copias (2).

ESTUDIO CNA 3005. La combinación de AZT+3TC+ABC en 562 pacientes naive demostró la misma eficacia a las 48 semanas que la combinación AZT+3TC+IND en pacientes con mas de 100 linfocitos CD4 y c.v.< 100.000 copias/ml , asi como la misma capacidad de restauración del sistema inmune (3).

B/ En pacientes pretratados

CNA 30017. Los resultados a las 48 s. Demuestran una supresión virológica mantenida cuando se sustituye la combinación 2 ANITI+1I.P. por 2ANITI+ABC con tendencia a la disminución de colesterol y triglicéridos (4).

EVALUACION DE LA SEGURIDAD

Toxicidad. Es un fármaco bien tolerado, los efectos adversos mas comunes observados son náuseas, cefales, astenia, insomnio y dolor abdominal.
Se ha observado un sindrome de hipersensibilidad en 3-2% de pacientes tratados con ABC, no relacionada con la dosis, que aparece entre la 1ª y la 4ª semanas de iniciado el tratamiento, consistente en rash cutáneo generalizado, fiebre , malestar, aumento de GOT / GPT y mas infrecuentemente hipotensión y fallo respiratorio. *La reintroducción del fármaco puede producir un cuadro muy grave, potencialmente mortal, por lo que se desaconseja volver a administrarlo una vez retirado.*

EVALUACION ECONOMICA

Precios de coste comparativos de 30 días de tratamiento con la posología usual:

Ziagen 300 mg (Abacavir): 40.000 pts

Sustiva 200 mg (Efavirenz): 45.824 pts (+15 %)

Viracept 250 mg (Nelfinavir): 52.300 pts (+31%)

Crixivan 400 mg (Indinavir): 46.388 pts (+16 %)

Aunque es un ANITI, se emplea en la terapia antirretroviral triple, ocupando el lugar de los inhibidores de la proteasa o del efavirenz. Comparado con estos fármacos Abacavir presenta un coste por mes de tratamiento inferior en un 15-31 % (70.000 a 147.000 pts menos por paciente y año de tratamiento.)

CONCLUSIONES

ABACAVIR es un fármaco antirretroviral eficaz para uso en terapia combinada del adulto infectado por VIH. Es menos potente que los I.P. aunque su eficacia es comparable en pacientes sin carga vírica elevada. Presenta como ventajas , cómoda posología , buena tolerabilidad y dificultad de aparición de resistencias y ausencia de interacciones farmacológicas relevantes.

Bibliografía

1. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretrovírico en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (I). J.M. Miró, A Antela, J Arrizabalaga, B. Clotet, JM. Gatell et al (GESIDA) y Consejo Asesor clínico (CAC) de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC).Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 329-351.

2. Murphy RL, Katlama C, Jhonson V, Squires K, Horban A, Gatell JM et al. The Atlantic study. From: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, Calif. 26-29 setiembre, 1999. Resumen LB-22.

3. Staszewski S, Keiser P, Gathe J, Haas D, Montaner J, Johnson M. Et al. Comparison of antiviral response with abacavir/combivir to indinavir/combivir in therapy-naive adults at 48 weeeks. From: 39th Intersciencie Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Calif. 26-29 setiembre, 1999. Resumen 505.

4. Montaner J. A novel use of abacavir to simplify therapy and reduce toxicity in PI experienced patients successfully treated with HAART: 48-week results (CNA300017). Abstract 40th ICAAC, Toronto, Ontario, Canada, sep 17-20, 2000.

MEROPENEM

Informe de evaluación para la Comisión de Infecciones.

Francesc Puigventos (Farmacia), Ana Salas (Unidad Enfermedades Infecciosas) , Pedro Alomar (Microbiología), Juan Carlos de Carlos (Pediatría), Ricard Jordà (Medicina Intensiva)

Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

30-01-2001

1. Presentación

Meronem vial de 1 g PVL: 4.279 pts

Meronem vial de 500 mg PVL: 2.466 pts

Lab Zeneca-Farma

Solicitud de inclusión en el hospital: Dr Joan Besalduch. (Hematología) con la indicación de monoterapia en pacientes neutropénicos en trasplantes alogénicos, autólogos, leucemias agudas. Estima unos 30 pacientes anuales.

2. Acción farmacológica

Indicaciones clínicas ficha técnica: Neumonias, infecciones tracto urinario, infecciones intrabdominales, infecciones ginecologicas, piel y tejidos blandos, meningitis, septicemia, neutroprenia febril.

Mecanismo de acción. Carbapenem, se une a receptores PBPs. Bactericida y con efecto post-antibiótico.

Tiene un gran poder bactericida y un espectro de actividad muy amplio gracias al su bajo peso molecular y a su estructura zwuiteriònica (presencia en solución de grupos con carga positiva y negativa, favoreciendo la gran difusión en bacterias gram negativas), estabilidad frente a casi todas las betalactamasas clínicamente importantes y elevada afinidad por las proteinas fijadoras de penicilina (PBP).

Farmacocinética. Farmacocinética similar a imipenem, pero no precisa cilastatina.

Posología

Indicación	*Dosis***
Neumonias graves, iinfecciones intrabdominales, infecciones ginecologicas, septicemia	1g/8h*
Neutropenia febril	1g/8h*
Meningitis e infecciones graves por P.aeruginosa	2g/8h**
Urinarias, ginecológicas, piel y tejidos blandos	500 mg/8h

*niños 20 mg/Kg/8h ** niños 40 mg/Kg/8h *** Ajustar dosis en caso de Insuficiencia renal

Espectro antimicrobiano.

- <u>Bacterias gram-negativas aerobias:</u>

Las enterobacterias son altamente susceptibles al meropenem, más activo que imipenem

- <u>Otras bacterias gram-negativas aeròbias:</u>

Son altamente sensibles al meropenem también: *H. influenzae, N. meningitidis, A. baumanii, P.aeruginosa.* También es más

activo que imipenem frente *P. aeruginosa.*

- Bactèrias gram-positivas aerobias:

También son altamente sensibles, incluyendo *S.aureus* meticilina-sensible, *S.pneumoniae* i *S.epidermidis* sensible a la meticilina.

Tiene actividad variable frente *E.faecalis* y no tiene actividad frente a MRSA.

Es menos activo que limipenem contra *E.faecalis* i *S. epidermidis.*

Es activo contra *S. penumoniae* resistente a la penicilina.

Aunque algunas cepas de *C. jeikeium* i *C. urealyticum* son sensibles al meropenem, la actividad es escasa con valores de CMI altos.

Listeria monocytogenes es sensible al meropenem

- Bacterias anaerobias: Un alto porcentaje son sensibles.

No es activo sobre *S. maltophilia, B. cepacia, E. faecium,* MRSA.

En resumen, espectro similar al del imipenem, ligeramente mejor sobre gram-negativos y inferior sobre gram-positivos.

Diferencias de espectro, CMI 90	**Meropenem**	**Imipenem**
Algo menos activo frente a cocos g+,		
Stafilococos coagulasa negativa	4	1
Neumococos sensibles a penicilina	0,13	0,06
Neumococos resistentes a penicilina	1	0,25
Enterococo	8	2
Mas activo frente a enterobacteriaceas y H.influenzae		
E coli	0,06	0,5
K pneumoniae	0,06	1
P mirabilis	0,25	4
H.influenzae	0,13	4
Enterobacter sp	0,06-0,5	1-4
Algo superior frente a Pseudomonas, algo inferior frente a Acinetobacter		
P.aeruginosa	4	8
Acinetobacter	0,25-4	0,25-4

Mecanismo de resistencia:

La diferencia de la actividad intrínseca entre imipenem i meropenem puede explicarse por la mayor afinidad del meropenem respecto a imipenem para las PBP y su mayor estabilidad a la hidrólisis mediada por ciertas betalactamasas.

La naturaleza zwitteriònica y el bajo peso molecular del meropenem facilitan su entrada a les células; la dependencia de imipenem de Opr D2 parece ser absoluta, mientras que la del meropenem es relativa,

A pesar de la utilización de imipenem, la resistencia a las carbapenemasas, excepto a *P.aeruginosa* se mantine relativamente baja.

El desarrollo de la resistencia a imipenem durante el tratamiento de las infecciones per *P. aeruginosa* es un hecho conocido; la pérdida o disminución de la proteina Opr D (D) parece ser el motivo fundamental. Meropenem, que muestra una mayor estabilidad que imipenem frente a las betalactamasas cromosòmicas del grupo 1, dispone de otras vias de entrada al interior de la célula, OprE I OprF, adicionales a la OprD. Ello provoca que el nivel de resistencia a meropenem sea menor en aquellos aislados de *P.aeruginosa* con alta resistencia a imipenem.

3. Evaluación de la eficacia

-Infecciones varias localizaciones. Los estudios clínicos comparativos entre **meropenem y imipenem** muestran resultados de eficacia similares, en Infección respiratoria (10 ensayos), Infección intraabdominal (6 ensayos),

Infección urinaria (6 ensayos), Piel y tejidos blandos (3 ensayos). (Garcia 1999):

-**Meningitis.** Se dispone de pocos estudios pero con buenos resultados de eficacia clínica y bacteriológica. En un una reciente revisión se cita un estudio de 23 pacientes adultos *(H.influenzae, S, pneumoniae, N meningitidis*) y otro de 112 pacientes pediátricos, con índices de respuesta clínica del 98% -100% y bacteriológica del 100% (Okereke 2000).

También se han publicado casos de tratamientos de meningitis por Pseudomona con buenos resultados (Hellinger 1999) .

Hay tres estudios clínicos comparativos de Meropenem con cefalosporinas de 3ª gen (Cefotaxima, Ceftriaxona), que muestran resultados de eficacia y toxicidad similares. (Norrby SR 2000). (Odio CM 1999)

-**Neutropenia febril.** Los estudios comparativos muestran resultados similares de eficacia de Cefepima, Ceftazidima , Meropenem y Imipenem. (Ramphal 1999) (Garcia 1999). Varias recomendaciones de expertos contemplan Meropenem para esta indicación (IDSA 1997, Pizzo 1999, Mensa 2000).

4. Evaluación de la seguridad

Efectos secundarios: En general Meropenem es bien tolerado y con un perfil de efectos secundarios similar a Imipenem: En ensayos clínicos de describe diarrea 4,3 %, nauseas y vómitos 3,6%, rash 2,3 %, prurito 1,3%. Elevación transitoria enzimas hepáticos. Poco frecuente:Trombocitopenia, eosinofilia (Hellinger 1999)

Convulsiones: Ensayos clínicos con Meropenem muestran una incidencia de convulsiones del orden de 0,05 % de los pacientes. En contraste con Meropenem, Imipenem se asocia a convulsiones en el 0, 2% de los pacientes cuando las dosis están bien ajustadas (Hellinger 1999), proporción que aumenta al aumentar la dosis de imipenem o en caso de insuficiencia renal. Los niños son más susceptibles a la aparición de convulsiones, se ha descrito su aparición hasta en un 33 % de los tratados con imipenem para meningitis (Okereke CS 2000).

En resumen Meropenem induce convulsiones con menos frecuencia que imipenem. Meropenem puede administrarse a dosis más altas que imipenem.

5. Evaluación económica

Coste tratamiento día a dosis usuales

Indicación	Dosis dia (precio coste para el hospital)	Coste dia de tto (pts)
Infeccion muy grave	Imipenem 1g/6	13136
	Meropenem 1g/8h	14187
Neutropenia febril	Imipenem 1g/6h	13136
	Meropenem 1g/8h	14187
	Ceftazidima 2g/8h	6762
	Cefepime 2g/8	8052
	Piper-Tazo 4g/6	8112
Meningitis intrahospitalaria postrauma o cirugía	Ceftazidima 2g/6 + Vanco 1g/8h	15928
	Cefepima 2g/8h+ Vanco 1g/8h	12280
	Meropenem 2g /8h + Vanco 1g/8h	35286

Coste por unidad: Imipenem 0,5 g (1642), Meropenem 1 g (4729), Ceftazidima 1 g (1127); Cefepime 1g (1342); Piper-Tazo 4 g(2028); Cefotaxima (400), Ceftriaxona (650), Vancomicina (1152),

Coste para el hospital. Su uso en meningitis intrahospitalarias está limitado por la incidencia de la infección que también es limitada. En neutropenia febril y en infecciones graves , como alternativa a imipenem presenta pocas diferencias de coste a las dosis recomendadas, pero al permitir una buena tolerancia con dosis altas es de estimar un aumento del coste global, aunque moderado y dependiente del precio de adquisición definitivo de Meropenem.

6. Conclusiones :

Se propone la inclusión de Meropenem en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, para las siguientes indicaciones:

- Alternativa a Imipenem en Infecciones graves intrahospitalarias causadas por gérmenes multirresistentes y en neutropenia febril.

-Carbapenem de elección en caso de meningitis nosocomial con alta sospecha de ser causada por bacilos gram negativos o con resistencia documentada.

-Fibrosis quística, en infecciones por gérmenes resistentes a otros antibióticos

Bibliografía

Hellinger WC ET AL: Crabapenems and monobactams: imipenem, Meropenem and Aztreonam. Mayo Clin Proc 1999; 74: 420-434,

Garcia Sanchez MJ et al: Carbapenémicos capítulo 22 pp: 299-321 en JE GArcia, R Lopez , J Prieto Antimicrobianos en medicina, ed Prous y Sociedad Española de Quimioterapia. Barcelona 1999

Guidelines IDSA 1997, Clin Infect Dis 1997; 25 /3):551-573

Mensa J, Gatell JM et al. Guia de terapéutica antimicrobiana. 10 ed Masson es. 2000

Norrby SR: Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis J Antimicrob Chemother 2000; 45:5-7

Ramphal R: Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative ? Clin Infect Diseases 1999; 29:508-514,

Pizzo PA: Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med 1999, 341, 12: 893-900

Odio CM et al: Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in childrren. Pediatr Infect Dis J, 1999; 18,7: 581-599.

Monografia Meropenem. Lab Zeneca - Farma

EFAVIRENZ

Informe de evaluación para la Comisión de Infecciones

Dra Ana Salas (Unidad de E. Infecciosas del Servicio de Medicina Interna)

EFAVIRENZ (DMP-266, Nombre comercial SUSTIVA) Es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV-1 con potente actividad antirretroviral utilizado en combinación con otros fármacos.

Mecanismo de acción: Inhibe la transcriptasa inversa, no es activo frente al HIV-2H. No se conoce su acción frente otros virus. No precisa transformación intracelular . La inhibición de la transcriptasa inversa produce interrupción de la replicación viral. Se desarrolla resistencia al fármaco en pocas semanas cuando se administra como monoterapia, a través de la aparición de mutaciones (K103N) que producen aumento de la IC 90. Es el mas activo de los NNRTI (Nevirapina, Delavirdina). Es teratógeno en animales (microftalmía y anencefalia) por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas.

Farmacocinética :Activo por vía oral. Biodisponibilidad del 66%. Pico tras 3-5 h después de la dosis y vida media de 40-55 h. lo que permite una dosificación cada 24

horas. No hay diferencias entre administrar el fármaco en ayunas o con alimentos en cuanto a su absorción y no se altera la absorción si se toman antiácidos o agentes antiulcerosos (es decir, se puede administrar junto a DDI). Se une a proteinas un 99,5 %. Penetración al LCR 0,69 de los niveles plasmáticos. Metabolismo vía Citocromo P450, predominantemente yp3a4 y 2b6. Induce las enzimas implicadas en su propio metabolismo, alcanzándose el estado de equilibrio en 2 semanas.

ESTUDIOS CLINICOS CON EFAVIRENZ

Estudio 006. Compara AZT/3TC/EFV versus INDINAVIR/EFV versus AZT/¡3TC/INDINAVIR en 1266 pacientes naivee con CD 345 y CV 4,77 log, los resultados virológicos e inmunológicos fueron similares a las 48 semanas con menor interrupción del tratamiento por efectos adversos en la rama EFV.

Estudio 020. Pacientes previamente tratados con INDI + placebo versus INDI+EFV más nuevos na´logos de nucleótidos. A las 24 semanas mejor resultado del grupo que contiene EFV en cuanto a negativización de la CV, no hay diferencias en cuanto a aumento de CD4.

Estudio ACTG 364: 195 pacientes previamente tratados . 3 ramas. Cambian uno o dos nuevos nucleótidos más: Nelfinavir, Efavirenz o ambos. A las 16 semanas mejor resultado del grupo cuádruple con significación versus nelfinavir solo.

TOXICIDAD: Solo se conocen datos de tto durante 18 meses. Mas frecuente: - Alteraciones del SNC: vertigo, tínitus, pesadillas, problemas de concenetración, insomnio. Se ha reportado alucinaciones y cuadros psicóticos. Los síntomas en general revierten a las 2-3 seinanas. Ocurre en el 54% de los ptes y solo en el 3% son severos (tasa de discontinuación del 2,7%) Rash cutáneo maculopapuIar que se puede manejar con antihistamínicos y no requiere interrupción en el 28% de los pacientes y con discontinuación del tto en el 2%. Tiempo medio del rash 11 días. Anomalías de laboratorio; aumento de GPT en el 2-3%.

CONCLUSIONES: EFAVIRENZ es un fármaco eficaz en el tratamiento de la infección HIV-1 junto con análogos de nucleótidos y/o inhibidores de proteasa del HIV-1. No debe ser administrado en monoterpaia. Está contraindicado en embarazo. Su perfil farmacocinético hace más probable el cumplimiento de los pacientes . Está indicado (siempre en combinación) como tratamiento de primera elección en pacientes naive con cargas virales intermedias y en tratamientos de rescate junto con IP así como tratamiento de segunda elección en pacientes que han presentado toxicidad con IP. No se conoce su toxicidad más allá de 18 meses.

ACTIVIDAD DE LA COMISION DE INFECCIONES 2000

Dra Ana Salas

Número de reuniones: 6

Fármacos revisados para su introducción en la Guía :

Efavirenz

Abacavir

Protocolos de tratamiento antibiótico:

Tratamiento de la Infección urinaria

Tratamiento de las prostatitis

Algoritmos revisados:

Actuación ante fiebre durante la Nutrición Parenteral Total

Presentación de la Guía de Profilaxis Antibiótica en Cirugía

Difusión de Protocolo de tratamiento antibiótico de Neumonías

Difusión del Protocolo de indicaciones de uso de Levofloxacino

Difusión de las sensibilidades a antibióticos de diferentes gérmenes aportado por el Servicio de Microbiología

Edición de 2 Boletines de la Comisión y difusión en INTRANET