



49th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition
Anaheim, California | December 7–11, 2014

Farmacoterapia-Farmacia Clínica

Irene Cuevas Asencio
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba

Madrid | 6 Marzo 2015



Indice

- ❑ Prodigal Pathogens:
Optimal Management of Highly
Resistant Pathogens
- ❑ Clinical Pearls

Prodigal Pathogens:

Optimal Management of Highly Resistant Pathogens

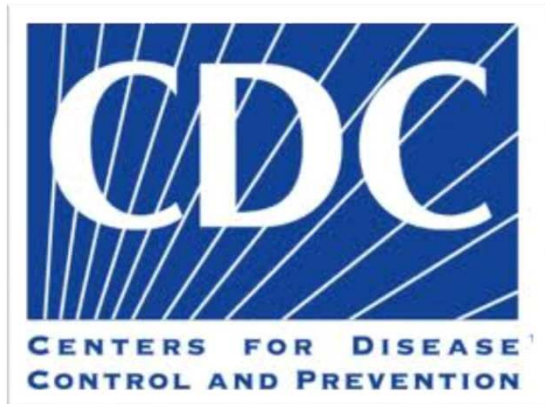
Jason C. Gallagher, PharmD, FCCP, BCPS
Temple University



Objetivos

Dar a conocer
los **patógenos**
amenazantes
por estar
incrementando
la generación
de resistencias

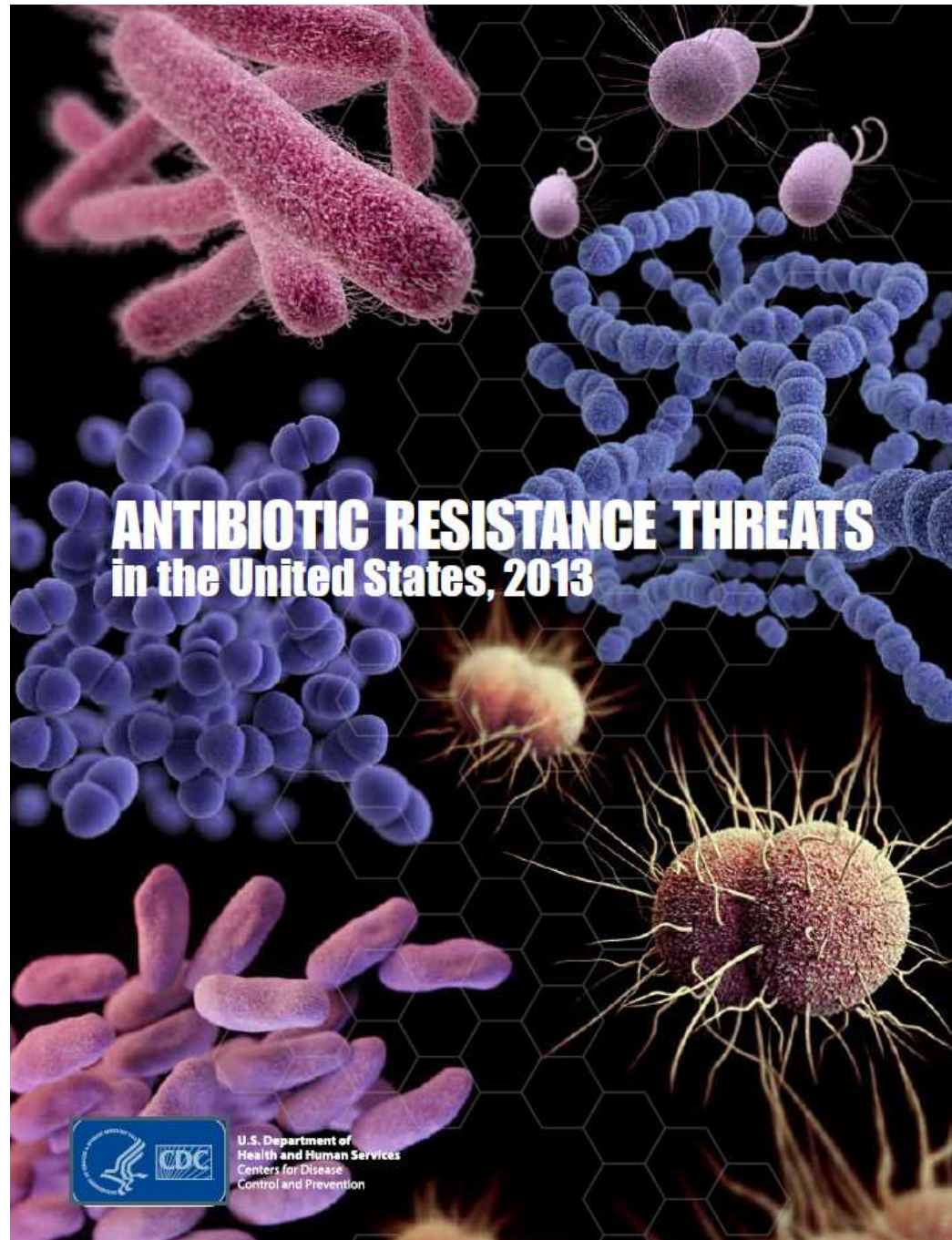
Resumir
estrategias de
tratamiento
adecuado
para el mejor
manejo de
estos
patógenos
resistentes



Clasifica las bacterias en 3 categorías según el riesgo:

1. Nivel Urgente
2. Nivel Grave
3. Nivel Preocupante

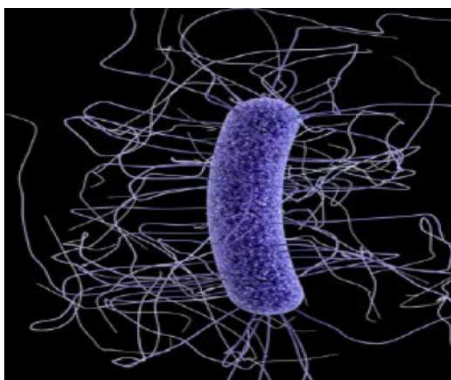
<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>



THREAT LEVEL
URGENT



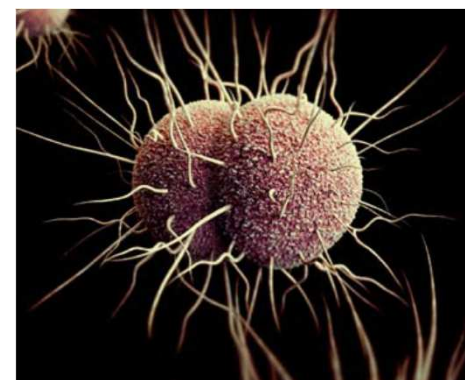
These bacteria are immediate public health threats that require urgent and aggressive action.



***Clostridium
difficile***



***Enterobacterias
resistentes a
carbapenems***

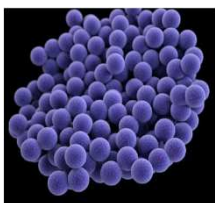


***Neisseria
Gonorrhoeae
resistente***

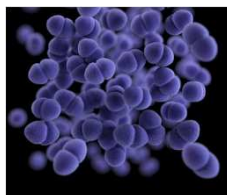
THREAT LEVEL
SERIOUS



These bacteria are a serious concern and require prompt and sustained action to ensure the problem does not grow.



***Staphylococcus aureus* meticillin-resistant**



***Enterococcus* resistente vancomicina**



***Pseudomonas aeruginosa* multirresistente**



Enterobacterias BLEE



***Acinetobacter* multirresistente**



***Campillobacter* resistente**



***Salmonella no-tifoldea* resistente**



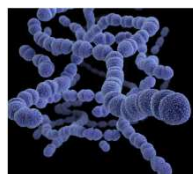
***Salmonella typhi* resistente**



***Candida* resistente fluconazol**



***Shigella* resistente**



***Streptococcus pneumoniae* resistente**



***Tuberculosis* resistente**

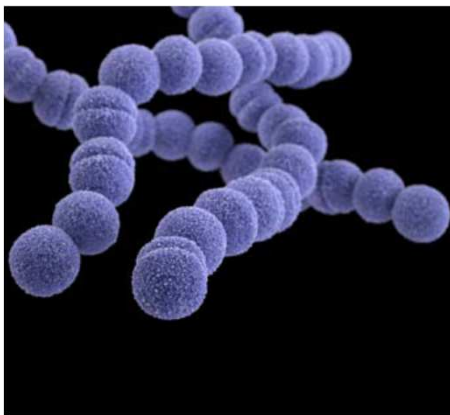
THREAT LEVEL
CONCERNING



These bacteria are concerning, and careful monitoring and prevention action are needed.



***Staphylococcus
aureus resistente
vancomicina***



***Streptococcus grupo A
resistente a estreptomicina***

***Streptococcus grupo B
resistente a clindamicina***



Porcentajes de resistencias europeas y de España, según los datos del informe de 2013



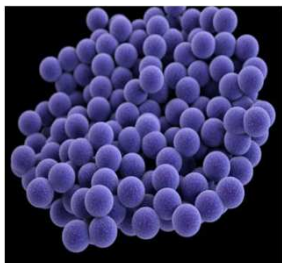
SURVEILLANCE REPORT



Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2013

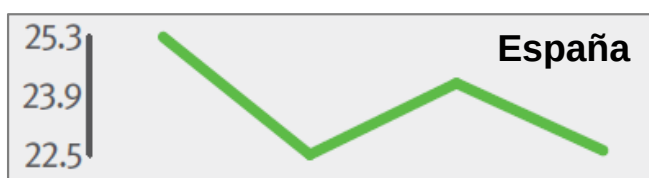
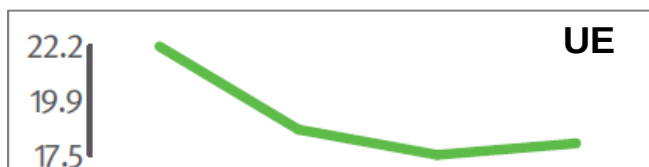
www.ecdc.europa.eu



**THREAT LEVEL
SERIOUS**

Staphylococcus aureus meticilin-resistente (MRSA)

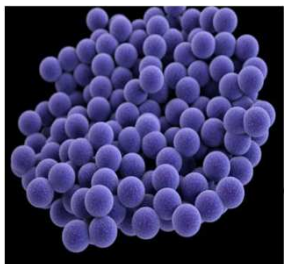
Tendencia de resistencias 2010-2013



	R (%) 2013
UE	18
España	22.6

R (%)=porcentaje de resistencias

MRSA: problema público. 2010-2013: menor disminución de resistencias medias europeas comparado con el cuatrienio anterior



MRSA

Meta-análisis

**CMI vancomicina ELEVADA
 $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$**

=

**> FRACASO TERAPÉUTICO
en BACTERIEMIA**

**CMI vancomicina ELEVADA
 $\geq 2 \mu\text{g/mL}$**

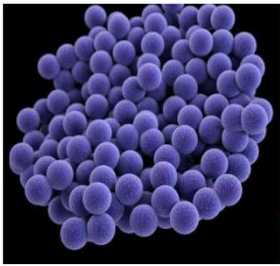
=

**> MORTALIDAD
en BACTERIEMIA**

LIMITACIONES

- Heterogeneidad estudios
- Exposición óptima???
- Fenotipo de resistencia???

**No CONCLUSIONES
DEFINITIVAS**



MRSA

¿Qué hacer?

VANCOMICINA vs LINEZOLID vs DAPTOMICINA

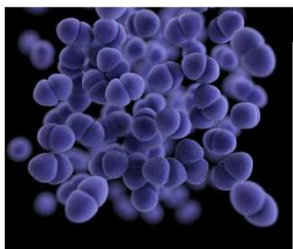
- **No ensayos clínicos** que apoyen mejor tasa de supervivencia con linezolid o daptomicina
- **No** basar la decisión exclusivamente en la **CMI**
- **Cambio** puede resultar **beneficioso** si:
 - ✓ Empeoramiento situación clínica
 - ✓ CMI vancomicina $\geq 2\mu\text{g/mL}$ (paciente estado crítico)

¿DAPTOMICINA?

- **Menor** fracaso clínico
- **Reducción** mortalidad (30d)
- Pero...**retrospectivo** y no exposición óptima vanco

¿EC: LINEZOLID Neumonía?

- **Mejor** respuesta clínica
- **No** diferencias reducción mortalidad (60d)



THREAT LEVEL
SERIOUS

Enterococcus
resistente vancomicina
(VRE)

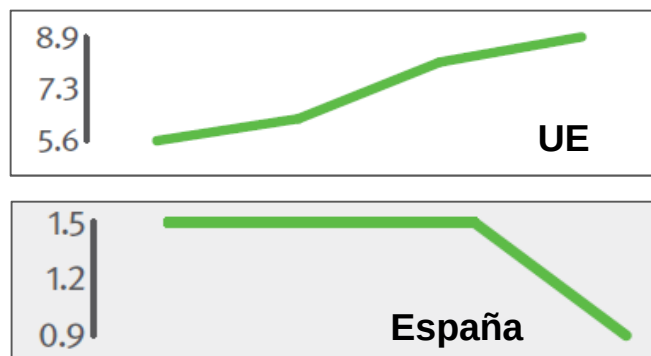
THE 2014
midyear
CALIFORNIA

Anaheim, California | December 7-11, 2014

***E. faecalis*, se asocia más con**
resistencias a AMINOGLUCÓSIDOS

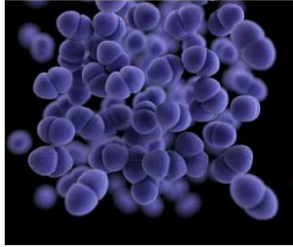
***E. faecium* resistente a**
VANCOMICINA

Tendencia de resistencias 2010-2013



	R (%) 2013
UE	8.9
España	0.9

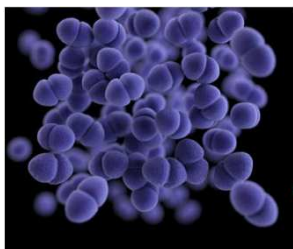
R (%)=porcentaje de resistencias



VRE

Revisión

- **No ensayos clínicos** que comparen antibióticos disponibles
 - Diferencia de efectividad??? → probablemente no significativa
-
- **Elección de antibióticos** debería estar basada en:
 - ✓ Infecciones concomitantes
 - ✓ Foco de infección
 - ✓ Reacciones adversas
 - ✓ Interacciones

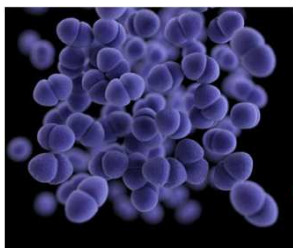


VRE

Opciones

Ensayado y comprobado	En algún punto intermedio	Nuevo
Linezolid	Ampicilina + Ceftriaxona	Tedizolid
Daptomicina	Daptomicina + Ampicilina	Oritavancina
Nitrofurantoína/ Fosfomicina	Telavancina	
Qinupristina/Dalfopristina		
Tigeciclina		
Doxiciclina		

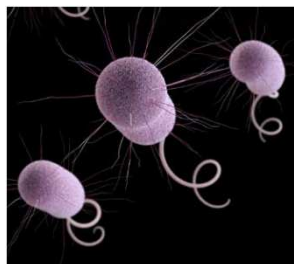
Patel R, Gallagher JC. Ann Pharmacother 2015;49(1):69-85. Heintz B et al. Pharmacotherapy 2010;30:1136-49.
Sakoulas G et al. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:838-44. Fernández-Hidalgo N et al. Clin Infect Dis 2013;56:1261-8.
Arias CA et al. Clin Infect Dis 2012;54:S233-8.



VRE

Opciones

- Dos meta-análisis sugieren moderada ventaja del linezolid sobre daptomicina en bacteriemia → heterogeneidad estudios restan validez conclusiones
- Tigeciclina en infecciones graves si no existe una mejor alternativa (alcanza bajas concentraciones en el torrente sanguíneo y tracto urinario)
- Daptomicina muestra actividad disminuida cuando CMI=2-4 mcg/mL
- Nitrofurantoína o fosfomicina podrían ser una alternativa en ITU no complicada
- Ampicilina + Ceftriaxona: ha mostrado resultados aceptables en infecciones por cepas de *E. faecalis* altamente resistentes a gentamicina



**THREAT LEVEL
SERIOUS**

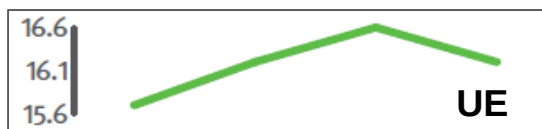
Pseudomonas aeruginosa resistente:

**THE 2014
midyear
CALIFORNIA**

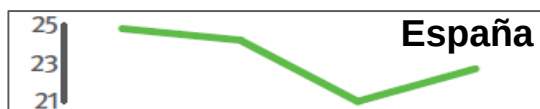
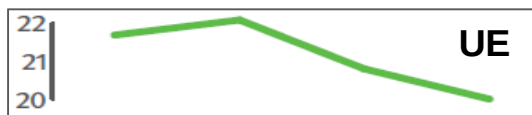
Anaheim, California | December 7-11, 2014

Tendencia de resistencias 2010-2013

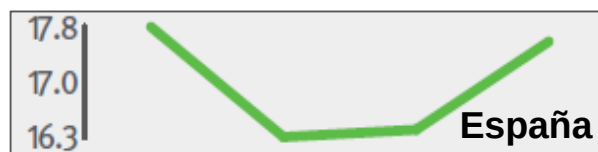
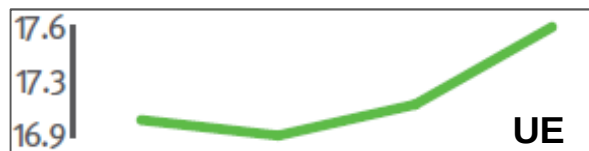
Piperacilina/Tazobactam



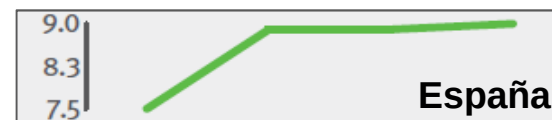
Fluorquinolonas



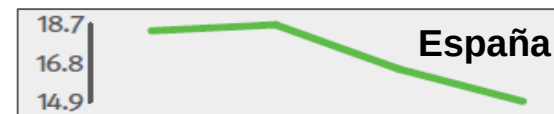
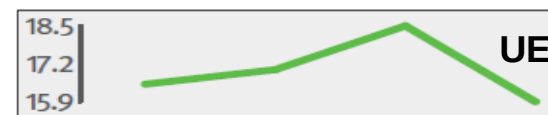
Carbapenems



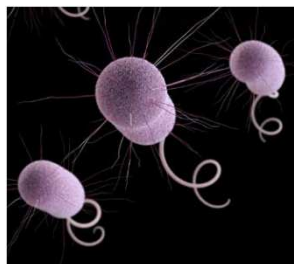
Ceftazidima



Aminoglucósidos



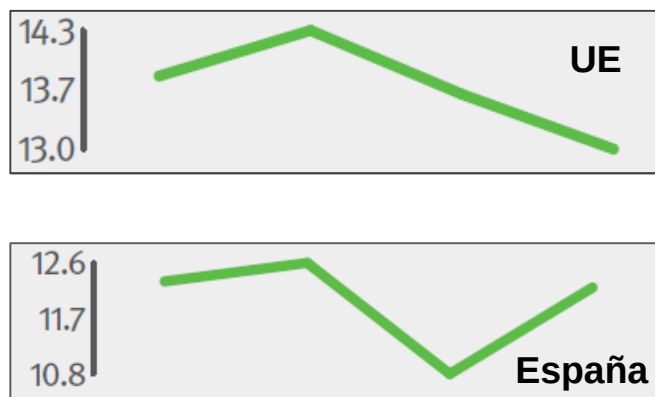
- Las resistencias europeas en 2013 superan el 10% para los 5 antibióticos bajo vigilancia
- Fluorquinolonas y carbapenems: fenotipos de resistencia más comunes. En España además la piperacilina/tazobactam



Pseudomonas aeruginosa **MULTIRRESISTENTE**

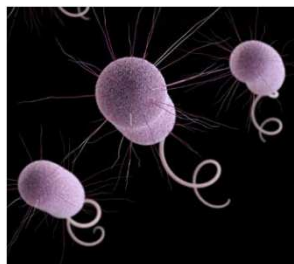
Multirresistente= resistente al menos a 3 de 5 antibióticos

Tendencia de resistencias 2010-2013



MULTIRRESISTENCIA

- UE: **13%** cepas resistentes a **3** de los 5 antibióticos
- UE: **4%** cepas resistencia a los **5** antibióticos



En infecciones por *P. aeruginosa*, para optimizar terapias clásicas, algunos estudios sugieren:

Infusión EXTENDIDA (4h) Piperacilina/Tazobactam
disminuye mortalidad y estancia media
en pacientes con APACHE II score ≥ 17

Lodise TP, et al. Clin Infect Dis. 2007;44:356-63.

Infusión EXTENDIDA (4h) Cefepime disminuye mortalidad
y estancia media en UCI

Bauer KA et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:2907.



**THREAT LEVEL
SERIOUS**

Enterobacterias BLEE

**THE 2014
midyear
CALIFORNIA**

Anaheim, California | December 7-11, 2014

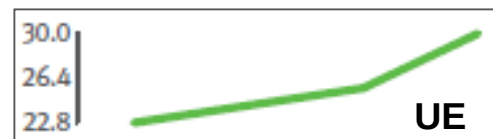
Tendencia de resistencias 2010-2013 cefalosporinas 3ª generación

E. coli



86% BLEE

K. pneumoniae



80% BLEE

- *E. coli* y *K. pneumoniae*:
más problemáticas
- ✓ Elevada mortalidad.
Fracaso terapéutico
- **Multirresistencia:**
 - ✓ Mayoría de
Betalactámicos
 - ✓ Otros antibióticos:
**cotrimoxazol,
aminoglucósidos,
fluorquinolonas**



¿Opciones disponibles?

Enterobacterias BLEE

Nuevos perfiles de sensibilidad más bajos: Cefalosporinas

Antibiótico	CLSI 2010			CLSI pre-2010		
	S	I	R	S	I	R
Cefazolina	≤1	2	≥4	≤8	16	≥32
Cefotaxima	≤1	2	≥4	≤8	16-32	≥64
Ceftriaxona	≤1	2	≥4	≤8	16-32	≥64
Ceftazidima	≤4	8	≥16	≤8	16	≥32
Cefepime*	≤2	4-8	≥16	≤8	16	≥32
Aztreonam	≤4	8	≥16	≤8	16	≥32

*CLSI 2014



¿Opciones disponibles?

Enterobacterias BLEE

Otros antibióticos:

¿Cuándo usar CARBAPENEMS?

- Pacientes con: **shock séptico** o inmunocomprometidos
- Pacientes estables: Infecciones asociadas con alta carga bacteriana. **Neumonía**

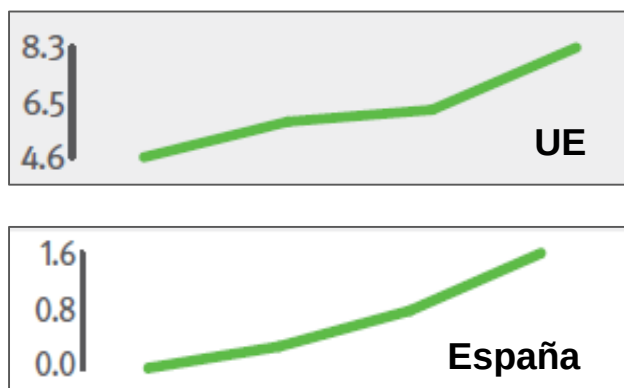
Antibiótico	Observación
FLOURQUINOLONA	-Infecciones foco localizado (drenaje de abscesos, infección tejidos, de la herida quirúrgica) - ITU inferior
PIPERAZILINA/TAZOBACTAM	
FOSFOMICINA	-ITU no complicada (VO) -Activa frente patógenos multirresistentes
NITROFURANTOÍNA	-ITU no complicada
TMP/SMX	- ITU. Dosis más elevadas en otras infecciones
TIGECICLINA	-Efectividad?? -Baja concentración urinaria



THREAT LEVEL
URGENT

Enterobacterias resistentes a carbapenems

Tendencia de resistencias 2010- 2013 (*K. pneumoniae* →KPC)



Problemas:

- **6% Multirresistencia**
(aminoglucósidos,
fluorquinolonas,
cefalosporinas 3^a gen,
carbapenems)
- **Resistencia a colistina.**
- Opciones terapéuticas
extremadamente
limitadas

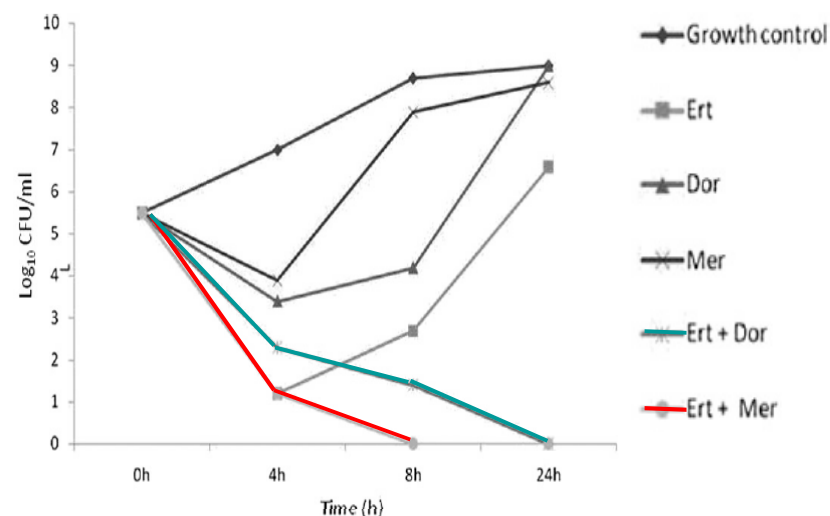


Multirresistencia: ¿Cómo tratar?

¿Doble Carbapenems?

- **NO ensayos clínicos**
- Datos modelo animal y un caso aislado: Doripenem + Ertapenem
- Serie de 14 pacientes griegos (5 bacteriemias, 9 ITU): Meropenem + Ertapenem

Resultados clínicos
satisfactorios



- Curvas de crecimiento bacteriano in vitro: curvas roja y verde representan la **sinergia de la asociación de carbapenems**
- Ertapenem: mayor afinidad por enzimas carbapenemasas → permite alcanzar > concentración del meropenem o doripenem



Clinical Pearls

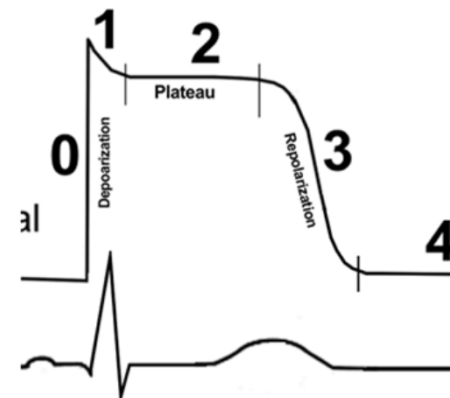
Cardiac conduction prolongation: from Q to T

Audrey Kennedy, PharmD, BCPS
Children's Mercy Hospital
Kansas City, Missouri



Objetivo

Identificar los **FÁRMACOS** y factores de **riesgo** asociados con la **PROLONGACIÓN** del **intervalo QT**



Factores de riesgo de Torsades de Pointes (TdP)

- **Uso de fármacos que prolongan el QT**
- Alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia).
 - Sexo femenino.
 - Edad avanzada.
 - Bradicardia.
- Cardioversión reciente.
- Enfermedad cardiovascular (ICC, IAM previo, HVI, ictus...).
 - Insuficiencia renal o hepática.
 - Hipertiroidismo/hipotiroidismo.
 - Intervalo QT prolongado basal.
- Historia familiar de intervalo QT largo.

QTDrugs Lists (registration required)

Login Name:

Password:

☐ Remember Me

Sign In >

AZCERT



Anaheim, California | December 7-11, 2014

Arizona Center for Education and Research on Therapeutics

AVAILABLE TDP RISK CATEGORIES

You can select multiple categories.



Known Risk of TdP

[more info](#)



Possible Risk of TdP

[more info](#)



Conditional Risk of TdP

[more info](#)



Drugs to Avoid in Congenital Long QT

[more info](#)

<http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/druglists.cfm>