

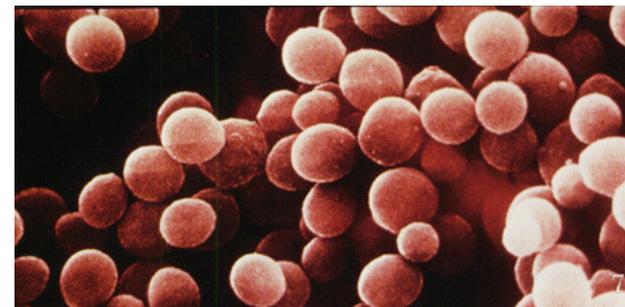


49th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
Anaheim, California | December 7–11, 2014

## ***New and Pipeline Antimicrobials Clinical Pearls***

---

**Esther Ramírez Herráiz**  
**Hospital Universitario de la Princesa**



Madrid | 6 Marzo 2015

# Indice

---

1. Nuevos antimicrobianos para infecciones causadas por microorganismos gram +
  - a. Tedizolid
  - b. Oritavancina
  - c. Dalbavancina
  - d. Solitromicina
  - e. Eravaciclina
  - f. Delafloxacino
  - g. Antimicrobial Stewardship Program

# Indice

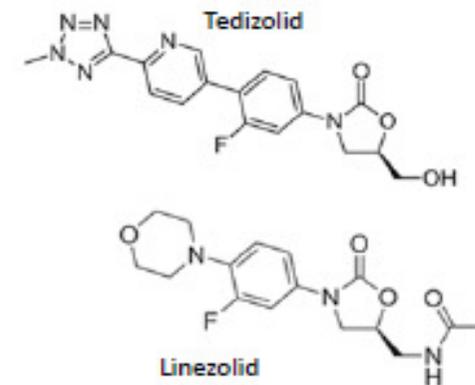
---

## 2. Clinical Pearls

- a. Acidosis láctica y propilenglicol.
- b. Interacciones entre medicamentos y suplementos para pérdida de peso o ganancia de masa muscular.
- c. Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico.

# 1. a. Tedizolid

- ✓ Oxazolidindiona.
- ✓ Potente actividad frente a GP, incluyendo MRSA y VRE, *Streptococcus spp.*
- ✓ FDA: IPPBs e NAH (EECC fase III).
- ✓ Formulación oral e iv.
- ✓ 200 mg iv/po cada 24 h x6 días.
- ✓ Sin ajuste IR/IH.
- ✓ Administración única diaria.
- ✓ IMAO/Serotonina.



Das D, Tulkens PM, Mehra P, Fang E, Prokocimer P. Tedizolid phosphate for the management of acute bacterial skin and skin structure infections: safety summary. Clin Infect Dis. 2014; 58 (S1): S51-S57.

# 1. a. Tedizolid

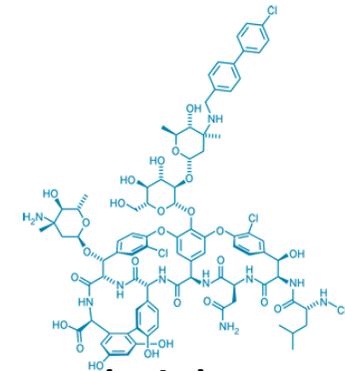
---

- ✓ ABSSSI study (piel y partes blandas) : **Tedizolid** 200 mg/24 h x6 días vs **linezolid** 600mg/12h x10 días.
  - Variables de respuesta:
    - No aumento del tamaño de la lesión
    - Al menos 20% disminución tamaño lesión

No **diferencias** estadísticas entre ambos.

# 1. b. Oritavancina

- ✓ Lipoglicopéptido.
- ✓ Potente actividad frente a GP, incluyendo MRSA y VSE, *Streptococcus spp.*
- ✓ FDA: IPPBs.
- ✓ Formulación iv.
- ✓ Sin ajuste IR/IH.
- ✓ Administración dosis única de 1200 mg (3h).
- ✓ Inductor del citocromo CYP3A4 y CYP2D6.
- ✓ Incompatible con SSF.
- ✓ Monitorizar: uso de heparina Na.



Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash S, Porwal A, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. NEJM. 2014; 370: 2180-90.

# 1. b. Oritavancina

---

✓ ABSSSI study:

- Mejoría clínica temprana (FDA).
- Curación después del tratamiento (EMA).

■ Oritavancina vs **vancomicina**

No **diferencias** estadísticas entre ambos.

- 80% respuesta en SAMR

# 1. c. Dalbavancina

---

- ✓ Lipoglicopéptido.
- ✓ Potente actividad frente a GP, incluyendo MRSA y *Streptococcus spp* (*S.pyogenes*, *S. agalactie..*).
- ✓ FDA: IPPBs.
- ✓ Formulación iv.
- ✓ Administración dosis de carga de 1000 mg día 1 y 7 días después 500 mg.
- ✓ Ajuste IR. No ajuste en HD.
- ✓ Inductor/Inhibidor del CYP450.
- ✓ Monitorizar: ALT.

# 1. c. Dalbavancina

---

- ✓ ABSSSI study:
  - Variables de respuesta:
    - No aumento del tamaño de la lesión
    - Al menos 20% disminución tamaño lesión
    - Curación en los días 26 a 30
  
  - Dalbavancina vs **vancomicina**

No **diferencias** estadísticas entre ambos.

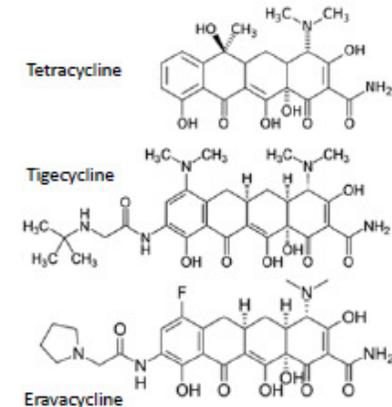
# 1. d. Solitromicina

- ✓ Fluoroketólido de formulación oral.
- ✓ Potente actividad frente a GP, incluyendo MRSA y *Streptococcus pneumoniae*, *N.gonorrhoeae*, *M. avium*, *Plasmodium spp.*
- ✓ EE.CC fase III para NAC.
- ✓ Estudio fase II: solitromicina 800 mg x1, 400 mg x4 vs levofloxacino 750 mg x5 en NAC.

Population	Solithromycin	Levofloxacin
ITT	55/65 (84.6%)	58/67 (86.6%)
CE	46/55 (83.6%)	54/58 (93.1%)
Day 3 ITT	47/65 (72.3%)	48/67 (71.6%)
<b>Safety</b>		
Treatment-emergent AE	7/64 (10.9%)	13/68 (19.1%)
Withdrew d/t AE	0 (0%)	6 (4.5%)

# 1. e. Eravaciclina

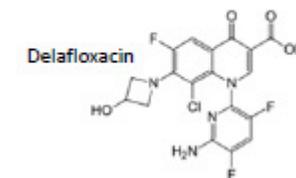
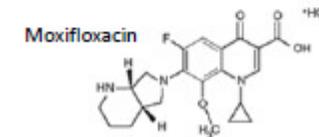
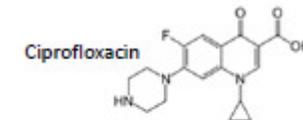
- ✓ Tetraciclina.
- ✓ MSRA, VRE, *S. pneumoniae*, CRE, *No pseudomonas*.
- ✓ FDA: IPPBs.
- ✓ Formulación iv y oral.
- ✓ Estudio fase II: eravaciclina 1,5 mg/kg/24h ó 1 mg/kg/12h vs ertapenem en infecciones intraabdominales complicadas (IIAc).
- ✓ EA GI similares.
- ✓ Estudios fase III en ITU e IIA complicadas en marcha.



# 1. f. Delafloxacino

- ✓ Fluoroquinolona.
- ✓ GP: MSRA, *N.gonorrhoeae*.
- ✓ fase II en IPPBs vs **vancomicina** 15 mg/kg y **linezolid** 600mg/12h iv: IGUALES

- ✓ Estudios fase III:
  - Vs vancomicina para IPPBs.
  - Vs ceftriaxona para gonorrea.



# 1. g. Antimicrobial Stewardship Program

---

- ✓ El tratamiento empírico precoz ↓ mortalidad de un 21% a un 2-10%.
- ✓ Bacteriemia por BLEE en pacientes hematológicos ↑25% mortalidad.
- ✓ La mortalidad de bacteriemia por microorganismos R a carbapenem es de un 69%.
- ✓ Necesidad de: auditorías prospectivas, formularios de restricción previos a la utilización y revisión automática de los antibióticos 48 h después inicio.

Bow. J Antimicrob Chemotherapy. 2013; 68: 492-5.

# 1. g. Antimicrobial Stewardship Program

Incidencia e impacto económico de la terapia antimicrobiana innecesaria:

- ✓ Análisis retrospectivo en pacientes ingresados.
- ✓ 505 hospitales de EE.UU.
- ✓ 78% de los hospitales tenían 32 ,5 casos de tratamientos redundantes.
- ✓ 70% de los casos representaban combinación de 3 antimicrobianos para infecciones por anaerobios.
- ✓ 150 días de tratamiento inapropiado.
- ✓ 12 millones de dólares en costes de salud evitables.
- ✓ 91% aceptación de intervenciones.

# 1. g. Antimicrobial Stewardship Program

---

## ¿Cómo podemos intervenir?

- ✓ Revisión diaria de los cultivos y antibióticos de los pacientes.
- ✓ Terapia secuencial.
- ✓ Ajuste de dosis en IR/IH.
- ✓ Monitorización farmacocinética.
- ✓ Alertas que recuerden que el tratamiento no es efectivo.
- ✓ Órdenes automáticas de interrupción del tratamiento.
- ✓ Detectar y prevenir interacciones.

# 1. g. Antimicrobial Stewardship Program

## Indicadores del programa:

- ✓ Resultados del paciente:
  - Tiempo de estancia asociado al antibiótico.
  - Ratio de reingreso al mes.
  - Respuesta clínica.
  - Mortalidad intra hospitalaria.
  - Mortalidad causada por patógenos multirresistentes.
  
- ✓ Procesos medidos:
  - Idoneidad de la terapia antibiótica: indicación, duración...
  - Adherencia a las Guías Clínicas y Terapéuticas.

Dodds A et al. Clin Infect Dis 2014; 59(Suppl 3):S112-21.

Almirante B et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31(Suppl 4): S56-51.

## 2. a. Acidosis láctica y propilenglicol

- ✓ Excipiente que ↑solubilidad en agua.
- ✓ Incluido en listado de sustancias seguras.
- ✓ OMS:  $\leq 25$  mg/kg/día (1.750 mg para 70 kg).
- ✓ Ejemplo medicamentos: diacepam (828 mg/vial), fenobarbital (700 mg/vial), fenitoína (2076 mg/vial).
- ✓ Dosis máx día: diacepam: 2.484 mg PG, fenobarbital: 2.100 mg PG, fenitoína: 12.456 mg PG.
- ✓ Más frecuente en adultos.

## 2. b. Interacciones entre fármacos y suplementos dietéticos

- ✓ Epidemiología:
  - 30% de estudiantes.
  - >84% de deportistas.
  
- ✓ Clasificación:
  - Pérdida de peso: cafeína y L-carnitina.
  - Aumento masa muscular: creatina, proteína, beta-alanina.
  - Aumentar el bienestar: omega-3, vitaminas



## 2. b. Interacciones entre fármacos y suplementos dietéticos

### Cafeína:



CYP 1A2 inhibitors  
(increase caffeine)

- Ciprofloxacin
- Fluvoxamine

Decreased medication  
effect

- Adenosine
- Regadenoson

Increased  
sympathomimetic effect

- Linezolid
- Atomoxetine

Decreased medication  
concentration

- Lithium

## 2. b. Interacciones entre fármacos y suplementos dietéticos

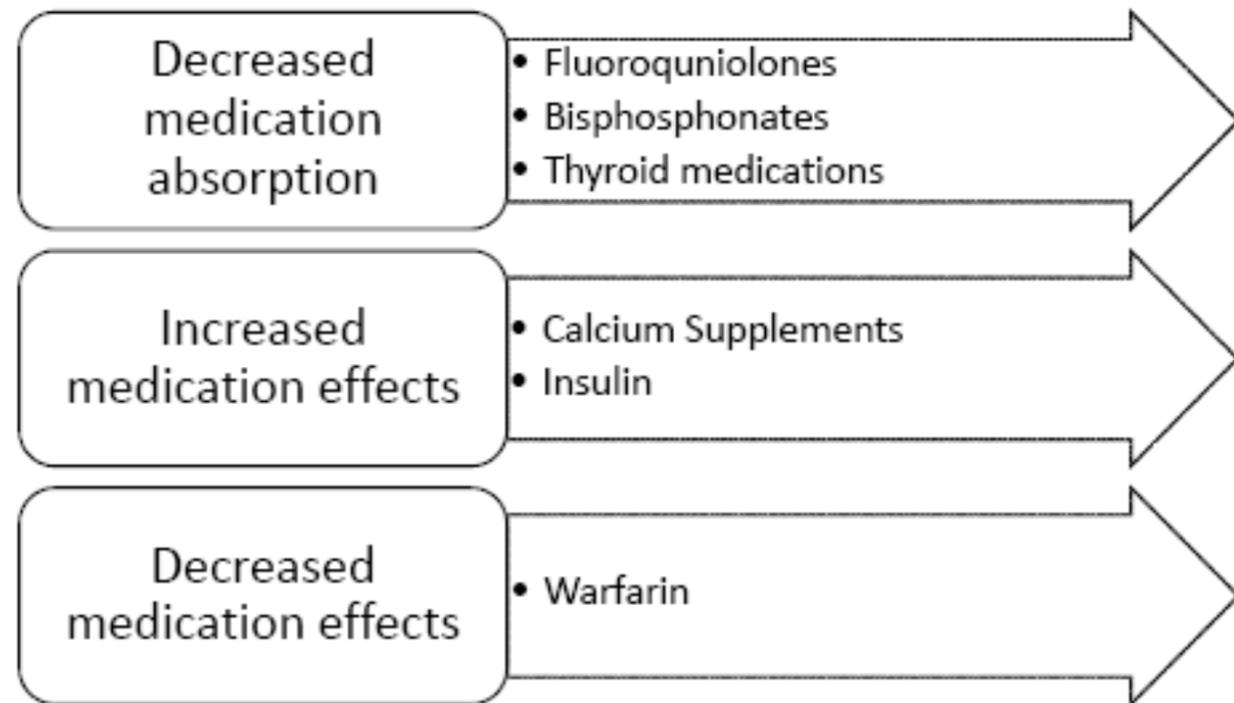
### Creatina:



Increased medication concentration	Increased nephrotoxicity
Entecavir	Aminoglycosides
Pemetrexed	NSAIDs
Cimetidine	Diuretics
Probenecid	Cyclosporin
Trimethoprim	

## 2. b. Interacciones entre fármacos y suplementos dietéticos

### Proteína de suero:



J Nutr Biochem 2013; 24: 1-5.

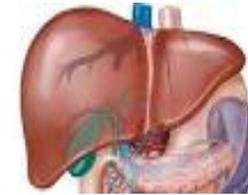
Am J Med Sports 2000, 4: 212-16.

J Pharmacol Exp Ther 1991; 258: 588-93.

## 2. c. Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico

### Signos y síntomas:

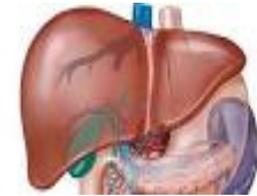
- Letargia
- Signos focales neurológicos
- Desorientación
- Ataxia
- Vómitos
- Incremento en la frecuencia de convulsiones
- Confusión
- Sedación
- Estupor
- Coma
- Muerte



## 2. c. Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico

### Valores de laboratorio:

- VPA total: >150 mcg/ml (50-100 mcg/ml)
- VPA libre: >30 mcg/ml (7-23 mcg/ml)
- Amonio: >80 mcg/dl (11-35 mcg/dl)
- AST/ALT: valores normales.



- ✓ La hiperamonemia se presenta en el 50% de los pacientes en tratamiento crónico con VPA.
- ✓ Mecanismos propuestos: renal, hepático.

## 2. c. Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico

### Factores de riesgo:

- ✓ No relacionados con la medicación:
  - Desórdenes ciclo urea.
  - Malnutrición o estado catabólico.
  - Fallo renal.
  - Hipoalbuminemia.
  - Deficiencia de L-carnitina.
  - Función hepática anormal.
- ✓ Relacionados con la medicación:
  - ↑ dosis de VPA.
  - Tratamiento concomitante: fenitoína, fenobarbital, topiramato, risperidona, clozapina y acetazolamida.



## 2. c. Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico

### Puntos clave:

- ✓ Origen multifactorial pudiendo enmascararse como abuso de drogas.
- ✓ Ante la duda, solicitar niveles séricos de amonio.
- ✓ Conocer el tratamiento del paciente. Todo está relacionado con la medicación hasta demostrar lo contrario.

### Tratamiento:

- ✓ Lactulosa
- ✓ Rifaximina o metronidazol
- ✓ Naloxona
- ✓ Suplementos de carnitina?

