

BOLETÍN AFinf

Actualización en terapéutica antimicrobiana y enfermedades infecciosas

Grupo de trabajo AFinf – Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Volumen 6 Nº 3 - Diciembre 2023

Contenido:

- **Selección bibliográfica**
 - Revisiones sistemáticas y metaanálisis
 - Estudios originales
- **Guías de práctica clínica y documentos de consenso**
- **Novedades PRAN/AEMPS**
- **Informe de nuevos antimicrobianos**
 - Eravaciclina
- **Caso clínico a debate**
 - Resolución y resultados de la encuesta
- **Agenda de congresos, cursos y jornadas**
- **Autores**

Selección bibliográfica

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

Holly M. Frost, Adam L. Hersh, David Y. Hyun. **Next Steps in Ambulatory Stewardship.** *Infectious Disease Clinics of North America*, Volume 37, Issue 4, 2023, Pages 749-767. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.07.004>.

La mayor parte de la prescripción de antibióticos se produce en entornos ambulatorios y al menos entre el 30% y el 50% de los antibióticos prescritos en entornos ambulatorios son innecesarios. Los elementos básicos para la administración de antibióticos en pacientes ambulatorios brindan un marco para desarrollar e implementar programas de administración efectivos. Sin embargo pocos sistemas de salud han implementado programas de gestión ambulatoria, a pesar de las recomendaciones para la gestión ambulatoria y la orientación sobre las mejores prácticas para su implementación.

Chris Painter, Dian Faradiba, Kinanti Khansa Chavarina, Ella Nanda Sari, Yot Teerawattananon, Kristina Aluzaitė, Aparna Ananthakrishnan. **A systematic literature review of economic evaluation studies of interventions impacting antimicrobial resistance.** *Control de infecciones resistentes a los antimicrobianos*.2023;12: 69. Publicado en línea el 13 de julio de 2023. <https://doi:10.1186/s13756-023-01265-5>

La resistencia a los antimicrobianos se ve acelerada por el uso generalizado e inadecuado de antimicrobianos. En este estudio realizaron una revisión sistemática de la literatura para proporcionar un resumen completo sobre la relación calidad-precio de diferentes intervenciones que afectan la resistencia a antimicrobianos. También se realizó una evaluación de la calidad de la evidencia utilizada en los estudios incluidos.

Landersdorfer CB, Gwee A. and Nation RL. **Cinical pharmacological considerations in an early intravenous to oral antibiotic switch: are barriers real or simply perceived?** *Clin Microbiol Infect* 2023; 29:1120-1125. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.04.009>

Se trata de una revisión en PubMed de las barreras y percepciones de los clínicos para la terapia secuencial temprana de los antimicrobianos en condiciones adecuadas, con el objetivo de aportar luz,

con la evidencia disponible, para mantener o destruir el mito existente de la superioridad de la vía intravenosa respecto a la oral, especialmente en infecciones graves. Se revisan los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos clínicos que afectan a la terapia secuencial, así como estudios e incluso ensayos clínicos aleatorizados, que apoyan un cambio temprano de vía intravenosa a oral.

Abbott IJ, Peel TN, Cairns KA, Stewardson AJ. **Antibiotic management of urinary tract infections in the postantibiotic era: a narrative review highlighting diagnostic and antimicrobial stewardship.** Clin Microbiol Infect 2023; 29: 1254-1266. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.05.016>

Se trata de una revisión narrativa mediante búsquedas en PubMed, sobre el manejo diagnóstico y terapéutico actual de la infección urinaria, justificándolo por el impacto de su uso en la resistencia antimicrobiana. Se priorizaron los estudios de mayor evidencia, pero no se evaluó la calidad de los estudios. Se discuten aspectos como el manejo de ITUs complicadas y no complicadas, métodos diagnósticos, opciones terapéuticas con detalle sobre ventajas, inconvenientes y consideraciones especiales. Así mismo aborda consideraciones clave en la selección de un agente antimicrobiano con especial referencia a atenuar la situación de alta resistencia antimicrobiana en la que nos encontramos.

Lam JC, Bourassa-Blanchette S. **Ten common misconceptions about antibiotic use in the hospital.** J Hosp Med 2023; 18 (12):1123-1129. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhm.13220>

	Mito del pasado	Evidencia actual
1	Los antibacterianos de amplio espectro son más eficaces que los antibacterianos de espectro reducido.	Los antibacterianos de amplio espectro no son necesariamente más eficaces.
2	Las concentraciones inhibitoras mínimas (CMI) más bajas en las pruebas de susceptibilidad significan una mayor eficacia.	Las concentraciones inhibitoras mínimas (CMI) no se pueden comparar directamente entre agentes antimicrobianos al evaluar la eficacia de los medicamentos.
3	Los antibióticos bactericidas son más eficaces que los antibióticos bacteriostáticos.	No existe una diferencia significativa en la eficacia entre los antibióticos bactericidas y bacteriostáticos.
4	Los antibacterianos intravenosos son más eficaces que los antibacterianos orales.	Los antibacterianos orales son más seguros y pueden ser tan eficaces como los antibacterianos intravenosos.
5	Los ciclos más prolongados de antibacterianos conducen a menos recaídas de las infecciones.	Los ciclos antibacterianos más cortos no son inferiores a los ciclos más prolongados y se asocian con menos efectos adversos.
6	Las fiebres requieren el inicio inmediato de antibióticos.	Una fiebre aislada no debe impulsar el inicio empírico de antibióticos.
7	Una respuesta clínica inmediata a los antimicrobianos confirma el diagnóstico de infección.	La rápida mejoría clínica después del inicio de los antimicrobianos refrenda, en lugar de confirmar, el diagnóstico de infección.
8	Los antibacterianos pueden curar las infecciones por sí solos.	El control del foco es primordial para resolver la infección.
9	Los antimicrobianos se pueden utilizar para prevenir infecciones nosocomiales.	El uso de antimicrobianos rara vez previene las infecciones nosocomiales (y puede seleccionar infecciones más resistentes).
10	Los riesgos del uso de antibacterianos se limitan a los pacientes que los reciben.	Los riesgos asociados con el uso de antibacterianos se comparten por toda la comunidad.

ESTUDIOS ORIGINALES

Iosaimy S, Rybak MJ, Sakoulas G. **Understanding vancomycin nephrotoxicity augmented by β -lactams: a synthesis of endosymbiosis, proximal renal tubule mitochondrial metabolism, and β -lactam chemistry.** *Lancet Infect Dis.* 2023; S1473-3099(23): 00432-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00432-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00432-2)

El transportador de aniones orgánicos 3 (OAT-3) del túbulo renal proximal excreta moléculas lipófilas desde la sangre a la orina. Las diferencias en el comportamiento lipófilo/hidrófilo de los β -lactámicos provoca, por tanto, una excreción renal y un estrés oxidativo en las células del túbulo proximal diferentes. Los β -lactámicos hidrofóbicos (p. ej., piperacilina y β -lactámicos antiestafilocócicos) se eliminan más por el OAT-3 que los β -lactámicos hidrofílicos (p. ej., la mayoría de las cefalosporinas y carbapenémicos), dando mayor estrés oxidativo. Además, el aumento de creatinina sérica observado en tratamiento concomitante de vancomicina y β -lactámicos hidrofóbicos se debe a la competición por los transportadores secretores de creatinina (p. ej. OAT-3), lo que indica retención de creatinina en lugar de fallo renal.

Cattaneo, D.; Fusi, M.; Colaneri, M.; Fusetti, C.; Genovese, C.; Giorgi, R.; Matone, M.; Merli, S.; Petri, F.; Gori, A. **Therapeutic Drug Monitoring of Dalbavancin in Real Life: A Two-Year Experience.** *Antibiotics* 2024; 2024; 13(1):20 DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010020>

Se presenta la experiencia de 2 años de monitorización (TDM) de dalbavancina mediante regresión log-lineal con el objetivo de mantener concentraciones de C_{min} de >8 mg/L. Se realizaron 366 determinaciones de dalbavancina en 81 pacientes. Las concentraciones C_{min} y C_{max} de dalbavancina oscilaron entre 4,1 y 70,5 mg/l y entre 74,9 y 995,6 mg/l, respectivamente. Se estimó que cada inyección debería administrarse cada 42-48 días para estar dentro del intervalo terapéutico. Los pacientes en el grupo TDM basado en C_{max} recibieron menos administraciones ($5,2 \pm 1,8$ versus $7,3 \pm 2,6$ inyecciones, $p = 0,005$), y se administraron durante un período de tiempo más largo (40 ± 10 versus 29 ± 14 días, $p = 0,013$) que en el grupo TDM basado en C_{min} .

Amatu, A., Trani, R.M., Voltini, M. *et al.* **Outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia in an intensive care unit during a COVID surge: an epidemic within a pandemic.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **42**, 1347–1353 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04670-1>

Estudio que investiga los brotes de la *C. parapsilosis* observados durante las primeras oleadas de la pandemia de COVID-19. Se trata de un estudio observacional monocéntrico retrospectivo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de un centro médico de atención terciaria en el norte de Italia. La COVID-19 estuvo fuertemente asociada con *C. parapsilosis*, así como la terapia de reemplazo renal continua (CRRT), terapia antibiótica prolongada y reemplazos retrasados de equipos de infusión. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los episodios de *Candida* y la mortalidad. Los aumentos repentinos de COVID socavaron las medidas de control de infecciones en UCI, lo que provocó dos brotes de *C. parapsilosis*. Una gestión más estricta y exhaustiva de los dispositivos intravasculares y del equipo de infusión es crucial para la prevención de las bacteriemias por *C. parapsilosis* relacionadas con el catéter, y se debe mantener una alta concienciación, especialmente en circunstancias de emergencia, como la pandemia de COVID-19.

Lee, J.Y., Kim, E.S., Chang, E. *et al.* **Impacto clínico de la exposición a metformina durante Bacteremia por *Staphylococcus aureus* en pacientes con diabetes mellitus.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **42**, 1439–1447 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04679-6>

Cada vez hay más pruebas que sugieren que la metformina puede desempeñar funciones positivas en una amplia gama de enfermedades infecciosas. Este estudio tuvo como objetivo investigar el impacto clínico de la exposición a metformina durante la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (SAB) en pacientes con diabetes. Se realizó un estudio de cohorte observacional de 3 años de duración de 452 pacientes (edad ≥ 16 años) con SAB en un hospital de tercer nivel. De 452 pacientes, 51 (11,3%) se clasificaron en el Grupo A (diabetes con exposición a metformina), 115 (25,4%) en el Grupo B (diabetes

sin exposición a metformina) y 286 (63,3%) en el Grupo C (sin diabetes). El análisis multivariado indicó que la exposición a metformina se asoció significativamente con una reducción de la mortalidad.

Raro, O.H.F., Bouvier, M., Kerbol, A. *et al.* **Detección rápida de la susceptibilidad/resistencia al cefiderocol de *Acinetobacter baumannii*.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **42**, 1511–1518 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04691-w>

Debido a su capacidad de diseminación mundial y su rasgo de resistencia múltiple, *Acinetobacter baumannii* se está convirtiendo en una amenaza para la salud pública a nivel mundial. Cefiderocol (FDC) es una cefalosporina prometedor de amplio espectro aprobada recientemente para el tratamiento de infecciones por gramnegativos. El objetivo de este estudio fue desarrollar una prueba rápida, concretamente la prueba rápida FDC *Acinetobacter baumannii* NP, para la detección de susceptibilidad/resistencia a FDC, ya que las actuales pruebas de sensibilidad de la FDC requieren bastante tiempo (al menos 24 h).

La prueba rápida FDC *Acinetobacter baumannii* NP puede ser un método valioso que es más fácil y rápido de interpretar en comparación con la microdilución en caldo. La prueba mostró que puede ser adecuada para su implementación en laboratorios de rutina de microbiología clínica.

Matteo Piccica, Michele Spinicci, Annarita Botta, Vincenzo Bianco, Filippo Lagi, Lucia Graziani *et al.* **Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, volumen 78, número 11, noviembre de 2023, páginas 2752–2761. <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1093/jac/dkad298>

Cefiderocol es una nueva cefalosporina siderófora con actividad prometedor contra la mayoría de las bacterias Gram negativas resistentes a carbapenems (CRGNB). Sin embargo, faltan amplias experiencias poscomercialización. Este estudio analizó la experiencia temprana sobre el uso poscomercialización de cefiderocol en tres hospitales de atención terciaria en Italia.

Se incluyó retrospectivamente a 142 pacientes con infecciones causadas por CRGNB tratados con cefiderocol en tres hospitales italianos de atención terciaria desde el 1 de marzo de 2021 hasta el 30 de junio de 2022. De ellos, el 72% hombres, mediana de edad 67 años, con 89 casos de infección por *Acinetobacter baumannii*, 22 casos de *Klebsiella pneumoniae*, 27 casos de *Pseudomonas aeruginosa* y 4 de otros patógenos.

Los datos de la vida real confirman que el cefiderocol es una opción prometedor contra las infecciones por gramnegativos resistentes a los carbapenems, incluso en monoterapia.

Chandos Snow TA, Arulkumaran N, Singer M, Choi SH. **Effect of dexamethasone dose on outcomes in acute COVID-19 disease: A systematic review and meta-analysis.** *J Infect.* 2023 Dec;87(6):490-497. doi: 10.1016/j.jinf.2023.09.008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37757919/>

Este estudio se ha centrado en evaluar el impacto de las diferentes dosis de dexametasona en el tratamiento de la neumonía aguda por COVID-19. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática y posteriormente un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados donde se compararon diferentes dosis de dexametasona en pacientes adultos con COVID-19. Los autores consideraron dosis altas de dexametasona cuando los pacientes recibían de 12 a 24 mg diarios. Por el contrario, se consideraron dosis bajas de 6 a 8 mg día. La variable principal fue la mortalidad a los 28 días.

Se identificaron un total de ocho ensayos que incluyeron 3469 pacientes, de los cuales 1775 recibieron dosis altas de dexametasona. No hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes que recibieron dosis altas o bajas de dexametasona (22,0% vs. 20,2%; OR 1,20 [IC95% 0,86-1,67]; p = 0,29; I2 = 63%; QoE muy baja). La meta-regresión no demostró un efecto dependiente de la dosis de los esteroides sobre la mortalidad. Las dosis altas de dexametasona se asociaron con un mayor riesgo de hiperglucemia (23,6 % vs. 17,2%; 1,51 [1,19–1,92]; p = 0,0008; I2 = 0%; QoE baja), pero no de infecciones secundarias (14,3% vs. 15,0%; 0,87 [0,56–1,37]; p = 0,56; I2 = 72%; QoE muy baja). El riesgo de sesgo fue bajo en siete de los ocho estudios. Los autores concluyeron que la mortalidad de los pacientes con COVID-19 agudo que reciben dexametasona en dosis altas es similar a la de los pacientes que reciben dexametasona en dosis bajas, aunque la dexametasona a altas dosis se asocia con un mayor riesgo de hiperglucemia

Dubberke E, Puckett JT, Obi EN, Kamal-Bahl S, Desai K, Stuart B et al. **Impact of Updated Clinical Practice Guidelines on Outpatient Treatment for Clostridioides difficile Infection and Associated Clinical Outcomes.** Open Forum Infect Dis. 2022;9(10):ofac435. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9578155/>

Este artículo surge a raíz de las actualizaciones de las pautas de tratamiento por parte de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas/Sociedad de Epidemiología de la Atención Médica de América (IDSA/SHEA) sobre la infección por Clostridium difficile (CDI) en 2017. En ellas, se recomendaba el tratamiento con fidaxomicina o vancomicina en primera línea para la CDI. El objetivo de este manuscrito fue analizar la utilización del tratamiento ambulatorio para la CDI antes y después de la actualización de las guías, y comparar los resultados clínicos asociados con el uso de fidaxomicina vs. vancomicina.

Para ello, se comparó el tratamiento empleado para la CDI y los resultados clínicos (respuesta sostenida a las 4 y 8 semanas, recurrencia de la CDI) entre pacientes tratados de abril a septiembre de 2017 (período previo a la actualización de la guía) y aquellos tratados de abril a septiembre de 2018 (período tras la actualización).

Tras dicho análisis se comprobó que el uso de metronidazol disminuyó (CDI inicial: 81.2% a 53.5%; CDI recurrente: 49.7% a 27.6%), mientras que el uso de vancomicina (CDI inicial: 17.9% a 44.9%; CDI recurrente: 48.1% a 66.4%) y de fidaxomicina (CDI inicial: 0.87% a 1.63%; CDI recurrente: 2.2% a 6.0%) aumentó significativamente ($p < 0.001$ para todos). Sin embargo, los resultados clínicos no fueron mejores. En análisis realizado, los pacientes tratados con fidaxomicina frente a vancomicina, tuvieron tasas de respuesta sostenida a las 4 semanas que fueron más altas en un 13.5% (IC95% 4.0%-22.9%; $p = 0.0058$) y un 30.0% (IC95%, 16.8%-44.3%; $P = .0002$) en las cohortes de CDI inicial y recurrente, respectivamente. Las tasas de recurrencia fueron numéricamente más bajas para fidaxomicina en ambas cohortes.

Pham TT, Garreau R, Craighero F, Cottin V, Said BB, Goutelle S. **Seventeen Cases of Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia in a Cohort of Patients Treated for Bone and Joint Infections: Proposal for a New Algorithm.** Open Forum Infect Dis. 2022;9(11):ofac577.

DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9697587/>

Este estudio tiene como objetivo describir la neumonía eosinofílica inducida por daptomicina (NEID) en pacientes que fueron tratados por infecciones óseas y articulares (IOA) en un centro de referencia. Para ello, se incluyeron de forma prospectiva todos los pacientes tratados desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de marzo de 2021, registrándose los posibles eventos adversos graves. Se analizaron retrospectivamente los pacientes diagnosticados de NEID utilizando diferentes definiciones.

Un total de 4664 pacientes fueron incluidos, de los cuales 1021 (21.9%) recibieron daptomicina, y 17 de ellos (1.7%) fueron diagnosticados de NEID. La mayoría de los pacientes eran hombres ($n = 11$ [64.7%]), y la infección articular periprotésica fue la IOA más común ($n = 12$ [70.6%]). Solo 1 paciente tenía un recuento de eosinófilos $\geq 25\%$ en el lavado broncoalveolar (LBA) mientras que la mayoría de los pacientes tenían eosinofilia en sangre periférica ($n = 15$ [88.2%]). La tomografía computarizada de tórax fue compatible con neumonía eosinofílica en 13 de 14 casos (92.9%). Todos los pacientes se recuperaron al suspender el antibiótico.

Hay que destacar que, empleando las diferentes definiciones disponibles de NEID, solo una minoría de los casos cumplía con los criterios existentes. De este modo, los autores proponen un nuevo algoritmo que incluye signos específicos en la TC y eosinofilia sistémica en lugar de en el LBA.

H-J. Son, S. Bae, K. Cho I. Park, J. Kim, H. Han, E.O. Kim, J. Jung, S-H. Kim, S-O. Lee **Impact of carbapenem-targeted antimicrobial stewardship interventions: an interrupted time-series analysis.** Journal of Hospital Infection 2023; 140:132-138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.07.019>

Estudio retrospectivo del impacto de 2 intervenciones secuenciales sobre el uso de carbapenemas y el impacto en la aparición de microorganismos resistentes a los mismos. El periodo de estudio fue de 5 años (enero 2017 a julio 2022) en un hospital de Corea del Sur. Las intervenciones fueron: Auditorias con feedback y a continuación Pre-autorización. Se realizó un análisis de series de tiempo interrumpido, utilizando datos de consumo de carbapenemas y su relación con el efecto en las resistencias de bacilos Gram Negativos a estos antibióticos. Los resultados ponen de manifiesto que a

pesar de que la incidencia de microorganismos resistentes a carbapenemas haya sido heterogénea durante los distintas fases del estudio, si se observa claramente una disminución del uso de carbapenemas a partir de la primera intervención. Finalmente aporta varias explicaciones a la ausencia de relación lineal entre consumo de carbapenemas y el efecto de las resistencias a las mismas.

Guías de práctica clínica y documentos de consenso

PIDS/IDSA 2023 Guidelines for Diagnosing and Managing Acute Bacterial Arthritis in Pediatrics.

<https://doi.org/10.1093/jpids/piad089>

SCCM/IDAS Guidelines for Evaluating New Fever in Adult Patients in the ICU.

https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2023/11000/society_of_critical_care_medicine_and_the.13.aspx

IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciad527>

ESCMID Guidelines on Diagnosis and Treatment of Brain Abscess in children and adult.

[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(23\)00494-9/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(23)00494-9/fulltext)

Guidelines for Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in Adults. A WikiGuidelines Group Consensus Statement

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37523190/>

Novedades PRAN/AEMPS

Campaña 2023: Antibióticos, protegernos es su trabajo. El tuyo, usarlos bien.

<https://resistenciaantibioticos.es/es/noticias/el-pran-lanza-su-nueva-campana-antibioticos-protegernos-es-su-trabajo-el-tuyo-usarlos-bien>

Informe de nuevos antimicrobianos

ERAVACICLINA (XERAVA®)

i,5 of the SmPC.

ibstance

(ⁿ

f eravacycline dihydrochloride is [(4S,4aS,5aR,12aS)-4-(dir

1. Indicación

Tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) complicadas en adultos.

2. Mecanismo de acción

La eravaciclina, junto con tigeciclina y omadaciclina, representan un nuevo grupo de tetraciclinas semisintéticas diseñadas específicamente para evadir los mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas clásicas (doxicilina y minociclina).

Se trata de una fluorociclina estructuralmente donde las posiciones C-7 (átomo de flúor) y C-9 (grupo pirrolidino acetamido) específicas le confiere mayor actividad y estabilidad frente a la mayoría de los mecanismos de resistencia a las tetraciclinas, como las bombas de eflujo [tet(A), tet(B) y tet(K)] y la resistencia debido a las proteínas de protección ribosómica [tet(M) y tet(Q)].

	>80% sensibilidad anticipada
	30% - 80% sensibilidad anticipada
	< 30% sensibilidad anticipada o resistencia intrínseca
	+ No activo frente <i>Proteus spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> y <i>Morganella spp.</i>

4. Mecanismos de Resistencia

Se ha observado resistencia a la eravaciclina en microorganismos Enterococcus portadores de mutaciones en rpsJ.

No existe resistencia cruzada basada en el microorganismo diana entre la eravaciclina y otros grupos de antibióticos, tales como quinolonas, penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.

Otros mecanismos de resistencia bacteriana que podrían afectar potencialmente a la eravaciclina están asociados a un flujo de multirresistencia intrínseco inespecífico aumentado.

5. Fuerza de la evidencia

Los principales estudios (TP-434-008 [IGNITE 1] y TP-434-025 [IGNITE 4]) fueron estudios fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación para evaluar la no inferioridad de la eravaciclina frente al ertapenem (TP -434-008) o meropenem (TP-434-025) en pacientes con IIAC.

Los estudios incluyeron pacientes adultos hospitalizados con IIAC incluidos abscesos intraabdominales o peritonitis que necesitaban una intervención quirúrgica o percutánea aguda y al menos un síntoma de respuesta inflamatoria sistémica. Se excluyeron de los estudios los sujetos con infecciones más graves,

Descripción corta	Grupo tratamiento %(n/N)	Grupo Control %(n/N)	Fortalezas
Estudio TP-434-008 Proporción de pacientes con una respuesta clínica favorable en TOC en poblaciones MITT y CE	MITT 87,0 (235/270) CE 92,9 (222/239)	MITT 88,8 (238/268) CE 94,5 (225/238)	No inferioridad a ertapenem usando un margen del 12,5% No hay diferencias relevantes entre tratamientos en subpoblaciones Las tasas de respuesta microbiológica generalmente son similares a las tasas de respuesta clínica de los patógenos aislados
Estudio TP-434-025 Proporción de pacientes con una respuesta clínica favorable en TOC en poblaciones MITT y CE	MITT 92,4 (231/250) CE 96,9 (218/225)	MITT 91,6 (228/249) CE 96,1 (222/231)	No inferioridad frente a meropenem utilizando un margen del 12,5% No hay diferencias relevantes entre tratamientos en subpoblaciones Las tasas de respuesta microbiológica generalmente son similares a las tasas de respuesta clínica de los patógenos aislados

incluidos aquellos con shock séptico.

Por su parte el estudio fase II ECA TP-434-P2-clAI-1 evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de 2 regímenes de dosis de eravaciclina en comparación con ertapenem en adultos con infecciones intraabdominales complicadas adquiridas en la comunidad.

Los 3 estudios, demostraron la no inferioridad de la eravaciclina en comparación con ertapenem o meropenem para el tratamiento de las IIAC

6. Limitación de la evidencia

En la evaluación de nuevos agentes antibacterianos, los análisis PK/PD desempeñan un papel central para encontrar dosis antes de embarcarse en estudios clínicos y también para respaldar los resultados en los estudios pivotaes de que la dosis es suficiente para cubrir a la población de tipo salvaje de los microorganismos contra los cuales se espera que el agente sea clínicamente activo.

En este caso, el régimen de dosis propuesto para eravaciclina no está respaldado por simulaciones basadas en objetivos preclínicos de PK/PD ni datos de PK en humanos para cubrir los patógenos que pertenecen a las poblaciones de tipo salvaje. Además, no se detectaron relaciones entre CMI y resultados en el programa clínico. Estas relaciones habrían sido valiosas para evaluar la adecuación de la dosis, debido a la falta de respaldo de los análisis PK-PD.

Por otro lado, las características polimicrobianas de las infecciones intraabdominales, el papel de la cirugía en esta infección, así como la falta de un respaldo sólido de PK/PD, generan incertidumbres sobre los patógenos contra los que se consideraría aceptable afirmar que se ha demostrado que la eravaciclina ejerce actividad clínica.

Finalmente, la población de estudio en el estudio fundamental incluyó un número relativamente limitado de pacientes de "alto riesgo", como ancianos (edad ≥ 75 años), pacientes con insuficiencia renal y pacientes con una puntuación APACHE II alta. Teniendo en cuenta la gravedad de las IIAC, la tasa de mortalidad notificada fue baja. En conjunto, esto implica que la mayoría de los pacientes tenían infecciones de gravedad bastante leve a moderada. Debido al número limitado de pacientes con puntuación APACHE II ≥ 10 y, en particular, ≥ 15 , persisten incertidumbres con respecto a una generalización de los resultados del estudio a pacientes con IIAC más grave.

Los resultados de las visitas de final de tratamiento y seguimiento para las poblaciones MITT (modificada con intención de tratar) y CE (clínicamente evaluable) indican que la tasa de curación clínica para el grupo de eravaciclina en el estudio TP-434-008 fue menor que para el comparador (ertapenem) y para ambos grupos de tratamiento en el estudio TP-434-025 (meropenem). En comparación con la visita TOC, las tasas de curación clínica también fueron en general más bajas, en particular para el grupo de eravaciclina en el estudio TP-434-008 (ertapenem). La diferencia entre los brazos de tratamiento está influenciada por el mayor número de pacientes que se perdieron durante el seguimiento en el brazo de eravaciclina.

En general, como incertidumbres de ambos ECA (TP-434-008 y TP-434-025) destacan:

- Falta de apoyo al estudio de régimen de dosis para cubrir los patógenos que pertenecen a la población de tipo salvaje.
- La eficacia en la IIAC grave es incierta

7. Posología y administración

Aunque su biodisponibilidad oral es $>90\%$ y potencialmente puede administrarse por vía oral, solo se ha aprobado por vía intravenosa para IIAC

Se debe administrar mediante perfusión intravenosa de 1h para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de perfusión de duración a dosis de 1mg/kg cada 12 h de peso corporal total durante 4-14 días.

Si el paciente está tratado concomitantemente con inductores potentes de la enzima CYP3A4 como el fenobarbital, la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína o el hipérico, se recomienda 1,5mg/kg cada 12 h.

El diclorhidrato de eravaciclina es un sólido cristalino de color amarillo pálido. Se deben reconstituir los viales de 50 mg con 5 ml de API para obtener una concentración 10 mg/ml y posteriormente diluir en SSF0,9% según la dosis: (40 – 49 mg en 100 ml, 50 – 100 mg en 250 ml y > 100 mg en 500 ml).

Una vez diluido es estable 12 h a 25°C y 72 h en nevera (2-8°C)

Los viales deben mantenerse en la nevera y dentro de la caja de cartón para proteger el producto de la exposición a la luz.

La vida útil del vial sin reconstituir es de 24 meses a 5 ± 3 °C.

8. Poblaciones especiales

Insuficiencia renal, hepática, ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con IH, IR o ancianos. En IH grave la exposición puede aumentar y debe vigilarse expresamente la aparición de EA especialmente si son obesos o reciben también tratamiento con inhibidores potentes de las enzimas CYP3A, en los que la exposición puede aumentar aún más.

Niños

No se debe usar en niños menores de 8 años por el cambio de color de los dientes. No se dispone de datos en niños y adolescentes menores de 18 años (estudio actualmente en marcha).

Embarazo y fertilidad

Al igual que otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas, la eravaciclina puede inducir defectos dentales permanentes (cambios de color y defectos del esmalte) y un retraso en los procesos de osificación en fetos expuestos de forma intrauterina durante el segundo y el tercer trimestre debido a su acumulación en tejidos con un recambio elevado de calcio y a la formación de complejos de quelato de calcio. No debe utilizarse eravaciclina durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con eravaciclina.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

Lactancia

Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de eravaciclina y de sus metabolitos en la leche materna.

El uso a largo plazo de otras tetraciclinas durante la lactancia puede producir una absorción significativa por el niño lactante, por lo que no se recomienda dicho uso debido al riesgo de cambio de color de los dientes y de retraso de los procesos de osificación del niño lactante.

Se debe tomar la decisión de continuar o interrumpir la lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con eravaciclina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

9. Interacciones farmacocinéticas

Inductores e inhibidores potentes del CYP3A4/5 alteran su metabolismo. Además eravaciclina es sustrato de los transportadores gp-P, OATP1B1 y OATP1B3.

10. Interacciones farmacodinámicas

En general, se encontró que la interacción antimicrobiana de la eravaciclina con otros agentes antibacterianos para bacterias aerobias Gram-positivas y Gram-negativas y para *B. fragilis* era indiferente para casi todas las combinaciones de antibióticos y bacterias evaluadas.

11. RAM

Los efectos secundarios de mayor importancia a mencionar son los producidos en el tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos) y en el lugar de la inyección (flebitis). Los ECA demostraron que eravaciclina tenía una tasa mayor para estos EA que el comparador.

Se observaron aumentos de ASAT y ALAT tanto con eravaciclina como con el comparador que, sin embargo, en la mayoría de los casos fueron de naturaleza leve y se distribuyeron equitativamente en frecuencia entre el brazo de eravaciclina y el comparador tanto en el estudio presentado recientemente como en el grupo de seguridad integrado. Es de destacar que la frecuencia del aumento de bilirrubina fue claramente mayor con eravaciclina en comparación con meropenem. Sin embargo, las elevaciones de bilirrubina fueron en general leves.

En general, eravaciclina tiene un perfil de toxicidad muy similar a tigeciclina, destacando con principales problemas de seguridad.

- Decoloración permanente de los dientes y retraso en los procesos de osificación (exposición fetal en el embarazo durante el segundo y tercer trimestre, exposición del lactante y exposición en niños menores de 8 años)
- Colitis pseudomembranosa
- Aparición de Resistencia

12. Farmacocinética

Eravaciclina presenta un elevado volumen de distribución (321L) y moderada unión a proteínas plasmáticas (>80%).

Tiene una vida media aproximada de 20 h. La eliminación en orina de manera inalterada y por las heces (excreción biliar e intestinal directa), representa un 35% y 48% respectivamente del aclaramiento corporal total.

Aunque su biodisponibilidad oral es >90% y potencialmente puede administrarse por vía oral, solo se ha aprobado por vía intravenosa para IIAC.

Curiosamente, tiene mejor farmacocinética pulmonar que la tigeciclina y podría usarse potencialmente en infecciones del tracto respiratorio debidas a microorganismos susceptibles (como omadaciclina)

13. Limitaciones de uso

Eravaciclina no está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario ya que no demostró la no inferioridad frente a levofloxacino en el ensayo IGNITE 2. Actualmente está en marcha el ensayo IGNITE e que compara eficacia y seguridad de eravaciclina frente a ertapenem en ITU complicadas.

Actualmente eravaciclina tampoco tiene indicación ni evidencia sólida en infecciones respiratorias.

14. Conclusiones

- Las tasas de curación clínica similares logradas con la eravaciclina y sus comparadores para el criterio de valoración primario indican que la eravaciclina es eficaz en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas.
- Determinar qué patógenos deben considerarse tratables con eravaciclina se complica por una alta proporción de infecciones polimicrobianas, el impacto poco claro de la cirugía en el resultado clínico y la discrepancia entre las predicciones PK/PD y los resultados clínicos.
- El comité de productos médicos de uso humano de la EMA consideró que se ha establecido la eficacia clínica en IIAC para *Escherichia coli*, *viridans Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*.
- Es posible que las altas tasas de éxito no sean reproducibles en sujetos con infecciones más graves para las cuales la quimioterapia antimicrobiana probablemente sería de mayor importancia en relación con las medidas de control del foco. Aunque la tasa de curación clínica fue similar en pacientes con IIAC más grave en el estudio de fase III, el número de pacientes con puntuaciones altas APACHE II, fue bajo, lo que aumenta la incertidumbre en estos pacientes.
- El perfil de seguridad de eravaciclina parece aceptable en general, siendo sus principales efectos secundarios gastrointestinales y en el lugar de la infusión.
- En general, eravaciclina proporciona una terapia novedosa como alternativa para pacientes con IIAC. Este nuevo antimicrobiano, ya autorizado en España y pendiente de financiación por el SNS, es apropiado como tratamiento empírico cuando se requiere una amplia cobertura, así como para pacientes intolerantes o alérgicos a los agentes b-lactámicos y fluoroquinolonas.

15. Bibliografía

- Xerava. Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA. Julio 2018. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xerava>
- Xerava. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Septiembre 2018. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181312005>
- Xerava. Label. FDA. August 2018. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

- Alosaimy S, Abdul-Mutakabbir JC, Kebriaei R, Jorgensen SCJ, Rybak MJ. Evaluation of Eravacycline: A Novel Fluorocycline. *Pharmacotherapy*. 2020 Mar;40(3):221-238. doi: 10.1002/phar.2366. Epub 2020 Feb 21. PMID: 31944332.
- Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, Grau S, Gutiérrez-Gutiérrez B, Larrosa N, Machuca I, Martínez Martínez L, Montero MM, Morte-Romea E, Oliver A, Paño-Pardo JR, Sorlí L. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Jun-Jul;41(6):360-370. doi: 10.1016/j.eimce.2022.06.014. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36522272.
- Tamma PD, Hsu AJ. Defining the role of novel β -lactam agents that target carbapenem-resistant Gram-negative organisms. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8: 251-60. doi: 10.1093/jpids/piz002.

Caso clínico a debate

RESUMEN DEL CASO (ver número anterior para detalles)

Varón de 58 años con DM tipo II, y linfoma NH del manto estadio IV a tratamiento con rituximab, al que se le practicó una artrodesis por artropatía de Charcot en pie y sufrió una infección temprana postquirúrgica con material retenido, aislándose en el cultivo de Qx *S. aureus* sensible a meticilina, *B. fragilis*, *E. faecalis* y *K. pneumoniae* sensible a cefalosporinas de 3ª generación y fluoroquinolonas.

Recibió un ciclo antibiótico IV de 15 días con meropenem y daptomicina con buena evolución y se planteaba el tratamiento secuencial al alta hospitalaria ofreciendo varias alternativas.

RESULTADO DE LA ENCUESTA

Opciones	Repuestas
Delafloxacino + linezolid	4
Amoxicilina + rifampicina + levofloxacino + metronidazol	8
Moxifloxacino + metronidazol + dalbavancina	5
Levofloxacino + metronidazol + rifampicina	1

RESOLUCIÓN REAL

El paciente recibió de forma ambulatoria moxifloxacino 400 mg/24 h, metronidazol 500 mg/8 h y dalbavancina 1500 mg quincenal hasta completar 8 semanas, con buena tolerancia y evolución, y resolución clínica de la infección.

JUSTIFICACIÓN

El facultativo de la Unidad de Infecciosas responsable del paciente inicialmente solicitó delafloxacino y linezolid para asegurar una buena cobertura de todos los microorganismos implicados, incluyendo biterapia frente a cocos Gram positivos, y una buena tolerancia frente a un tratamiento prolongado.

El caso fue presentado en sesión con farmacia microbiología e infecciosas. Se plantearon dudas sobre la adecuada cobertura de delafloxacino frente a *B. fragilis*, microorganismo que además había sido aislado en los hemocultivos. No se disponía de la CMI de *B. fragilis* a delafloxacino, pero la CMI de moxifloxacino era de 4 mg/L (No definido punto de corte EUCAST). Se consensó que era más razonable utilizar metronidazol, y por tanto se podría prescindir de delafloxacino en favor de moxifloxacino. Para evitar añadir un tercer antibiótico por vía oral se optó por añadir dalbavancina en lugar de linezolid.

Actividad in-vitro de antibióticos frente a los microorganismos implicados

	Levofloxacino	Moxifloxacino	Delafloxacino	Metronidazol	Linezolid Dalbavancina
<i>S. aureus</i>	+++	+++	+++	-	+++
<i>E. faecalis</i>	+	+	+	-	+++
<i>K. pneumoniae</i>	+++	+++	+++	-	-
<i>B. fragilis</i>	-	+	++	+++	-

Los resultados de la encuesta reflejan la complejidad del caso y la divergencia de opiniones. La opción más votada (amoxicilina + rifampicina + levofloxacino + metronidazol) ofrece una cobertura completa con antibióticos de espectro reducido, pero ofrece más dudas sobre la tolerancia y correcta adherencia del tratamiento. En definitiva, el caso revela las incertidumbres con las que tenemos que lidiar a menudo los profesionales en infecciosas y terapéutica antimicrobiana y las dificultades de elegir un tratamiento antibiótico adecuado.

Agenda de congresos, cursos y jornadas

CONGRESOS

CONGRESOS	LOCALIDAD	FECHAS	FIN PLAZO COMUNICACIONES
SEIMC https://www.seimc2024.org	Zaragoza	30 mayo – 5 junio 2024	6 febrero 2024
ECCMID https://www.esccmid.org	Barcelona	27-30 abril 2024	14 febrero 2024
ESPID https://espidmeeting.org	Copenhague (Dinamarca)	20-24 mayo 2024	9 enero 2024
ICC https://www.isac.world/meetings/icc	Istanbul (Turquía)	3-6 noviembre 2024	26 julio 2024
IDSA https://idweek.org	Los Ángeles (EEUU)	16-20 octubre 2024	No disponible

CURSOS Y JORNADAS

CURSOS	ORGANIZADOR	FECHA/LUGAR
Actualización en carbapenemasas II https://profesionales.msd.es/courses/ecme-98018242/	GEMARA MSD	On-line Disponible hasta el 23/04/2024
Curso de Actualización en las Infecciones Relacionadas a la Asistencia Sanitaria https://profesionales.msd.es/courses/ecme-98018184/	GEIRAS MSD	On-line Disponible hasta el 21/11/2024
Microbiota y enfermedades infecciosas https://campus.seimc.org/cursos/detalle/microbiota-y-enfermedades-infecciosas/280	GEMBIOTA	On-line 9/01/2024
Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) en infección por Clostridioides difficile (ICD) https://profesionales.msd.es/medicos/recursos_profesionales/cursosdetail.xhtml?courseId=98018208	SEIMC MSD	On-line Disponible hasta el 05/02/2024

CURSOS	ORGANIZADOR	FECHA/LUGAR
Actualización en carbapenemasas II https://profesionales.msd.es/courses/ecme-98018242/	GEMARA MSD	On-line Disponible hasta el 23/04/2024
Curso de Actualización en las Infecciones Relacionadas a la Asistencia Sanitaria https://profesionales.msd.es/courses/ecme-98018184/	GEIRAS MSD	On-line Disponible hasta el 21/11/2024
Microbiota y enfermedades infecciosas https://campus.seimc.org/cursos/detalle/microbiota-y-enfermedades-infecciosas/280	GEMBIOTA	On-line 9/01/2024
Infecciones víricas en el trasplante 2023 https://ewolucion.com/msd/gesitra2023/lp.php#page	GESITRA SEIMC MSD	On-line Hasta el 13/09/24
SEIMC Conference on European Antibiotic Awareness Day 2023: Fighting Resistance: Institutional, Professional and Patient Perspectives https://campus.seimc.org/cursos/detalle/seimc-conference-on-european-antibiotic-awareness-day-2023-diferido/283	SEIMC	On-line Hasta el 22/06/24

Autores

Margarita Beltrán García
 Marina Calvo Salvador
 Sara García Agudo
 María Dolores García Cerezuela
 José María Gutiérrez Urbón
 Marta Mejías Trueba
 Álvaro Eloy Monje López
 Iván Oterino Moreira

Editado por: Grupo de Trabajo Atención farmacéutica en Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. C/Serrano 40, 2º dcha. 28001 - Madrid

Tel: +34 91 571 44 87, **fax:** +34 91 571 45 86, **email:** sefh@sefh.es

Web: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/afinf/>

ISSN: 2445-2882