



THE ANNALS OF PHARMACOTHERAPY

VOLUME 40 • NUMBER 4

APRIL 2006



RESEARCH REPORTS

- HYPERTENSION**
- 597 Depressive Symptoms Alter Hypertension Treatment
- REGULATORY CARE**
- 605 Depression in Patients with Type 2 Diabetes: Impact on Adherence to Oral Hypoglycemic Agents
- CRITICAL CARE**
- 612 Critical Care Pharmacy Services in United States Hospitals
- NEUROLOGY**
- 619 Absorption Profiles of Divalproex Sodium DR vs ER
- PSYCHIATRY**
- 626 Second-Generation Antipsychotics and Weight Gain
- ANTICOAGULATION**
- 633 Development of an Instrument to Determine Patient Knowledge: The Oral Anticoagulation Knowledge Test
- PHARMACOGENETICS**
- 639 Availability of Pharmacogenetics Studies and Pharmacogenetics-Based Prescribing Information
- PHARMACOEPIDEMIOLOGY**
- 645 Development and Validation of the Medication-Burden Disease Burden Index
- PHARMACOECONOMICS**
- 651 Cost-Utility Model of Rosiglitazone

ARTICLES

- FORUM/LEADERSHIP**
- 658 Dutasteride in Benign Prostatic Hyperplasia
- 666 Update on Prevention of Meningococcal Disease: Focus on Tetravalent Meningococcal Conjugate Vaccine
- PSYCHIATRY**
- 674 Risperidone Treatment of Bipolar Mania
- THERAPEUTIC CONTROVERSIES**
- 682 Clozapine-Associated Agranulocytosis and WBC Monitoring
- NEW DRUG APPROVALS**
- 689 Ranolazine for Angina

LETTERS AND COMMENTS

- 782 Lipid Management in a Rural Nurse Practitioner Clinic
- 783 Aminoglycoside Elimination in Extended Duration Hemodialysis
- 784 Comment/Reply: Analysis of Severe Adverse Events Related to the Use of Pilocarpine as an Abortifacient

ARTICLES (continued)

- DRUG INFORMATION ROUNDS**
- 694 Effect of Glucosamine on Glucose Control
- 699 ACE Inhibitors in Patients with Ischemic Vessels AI
- RECENT ADVANCES**
- HIV/AIDS**
- 704 Advances in Human Immunodeficiency Virus T11
- NEONATOLOGY**
- 710 Recent Advances in Neonatal Pharmacotherapy

INTERNATIONAL REPORTS

- 720 Ward-Based Clinical Pharmacy Services in Belgium

PHARMACEUTICAL CARE WORLDWIDE

- 729 Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Germany

THE ANNALS: 40-YEAR EVOLUTION

- 736 Critical Care
- 738 Diabetes

THE ANNALS: A HISTORICAL VIEW

- 740 Critical Care Therapeutics: A Frontier for Clinical Pharmacy
- 742 Emergency Care Situations in Clinical Pharmacy Education
- 747 Diabetic Patient Compliance as a Function of Counsel

CASE REPORTS

- 753 Rhabdomyolysis with Sitaxentan-Amlodipine Interaction
- 758 Pantoprazole-Induced Thrombocytopenia
- 762 Fetal Exposure to 1,6-DAP in a Pregnant Woman
- 767 Hepatic Veno-Occlusive Disease Associated with Cytarabine and Rositromycin
- 771 Atypical Antipsychotic-Induced Akathisia with Depression: Therapeutic Role of Mirtazapine
- 775 Dystonia with Aripiprazole in Tourette Disorder
- 776 Drug-Induced Torsades de Pointes

Can Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles Be Applied to the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter*?
The Annals of Pharmacotherapy n 2011 February, Volume 45

Thienopyridines in Acute Coronary Syndrome
The Annals of Pharmacotherapy n 2011 February, Volume 45

Can Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles Be Applied to the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter*?

The Annals of Pharmacotherapy n 2011 February, Volume 45

Servicio de Medicina Interna CAULE

ACINETOBACTER

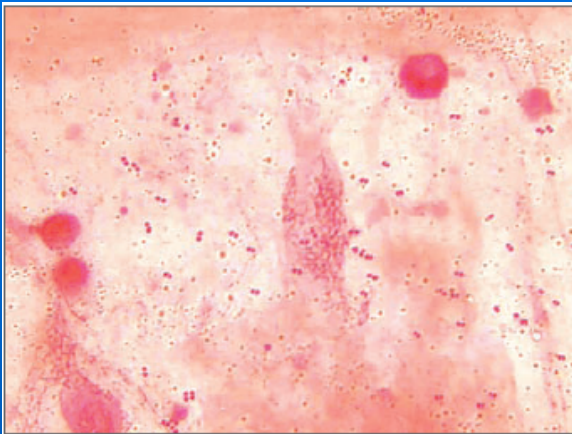


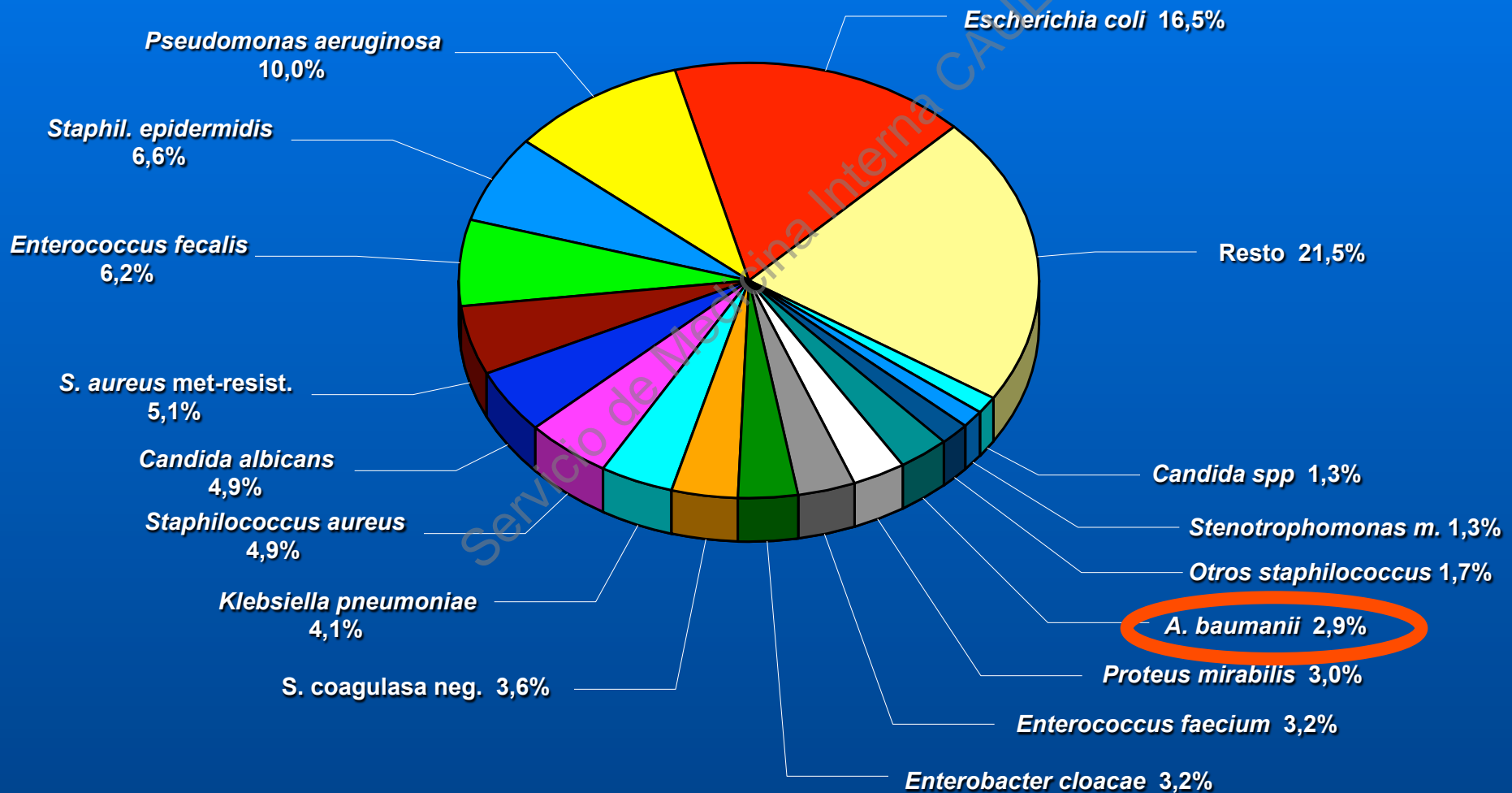
Figure 1. Gram's Staining of Sputum Specimen from a Patient with Suspected Ventilator-Associated Pneumonia.

Acinetobacter baumannii was recovered from this specimen, which shows gram-negative coccobacilli²; the diplococcal features help explain one of the early designations of acinetobacter as neisseria.² Bacilli may predominate, depending on the culture medium.¹ Photograph courtesy of Kathleen G. Beavis, M.D.

- ✓ **Bacilo G – aerobio estricto.**
- ✓ ***A.baumannii*, *A.calcoaceticus*, *A.lwoffii*.**
- ✓ **Se distribuye ampliamente en la naturaleza.**
- ✓ **Meropenem e imipenem suponen el tratamiento de elección de cepas sensibles.**
- ✓ **Gran facilidad para desarrollar resistencias:**
 - **multirresistentes: > 2 AB (quinolonas,cefalosporinas,imipenem)**
 - **panresistencia: a todos los AB de 1ª línea.**

LOS DIEZ PATÓGENOS MÁS FRECUENTES ASOCIADOS A LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

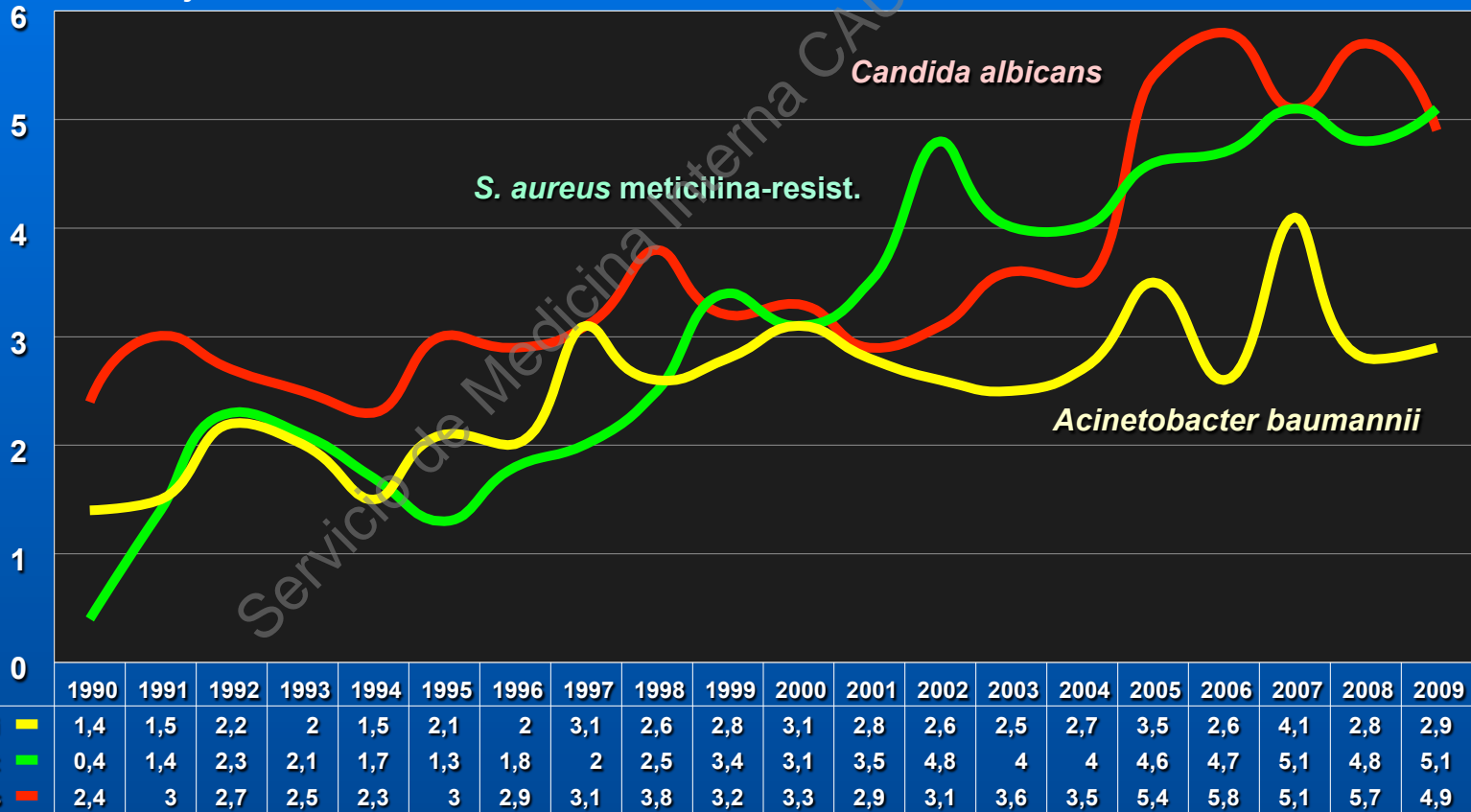
EPINE-2009. Distribución porcentual %



PREVALENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL POR PATÓGENOS SELECCIONADOS

EPINE 1990-2009

Porcentaje sobre el total del año %



Prevalencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas en España (1999-2005)

Ángel Asensio^a, Rafael Cantón^b, Josep Vaqué^c, Francisco Calbo-Torrecillas^d, Rafael Herruzo^e, José Luis Arribas^f, M.^a Carmen Sáenz^g y grupo de trabajo EPINE

^aServicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. ^bServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^cServicio de Medicina Preventiva. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ^dServicio de Medicina Preventiva. Hospital Carlos Haya. Málaga. ^eServicio de Medicina Preventiva. Hospital La Paz. Madrid. ^fServicio de Medicina Preventiva. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ^gServicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico de Salamanca. Salamanca. España.

TABLA 1. Distribución de *Acinetobacter baumannii* por localización de la infección

	Total N (%)
Respiratorias	41 %
Neumonía	200 (17)
Infección respiratoria de las vías bajas	285 (24)
Quirúrgicas	15 %
Superficial	54 (5)
Profunda	81 (7)
De órgano o espacio	38 (3)
Tracto urinario	148 (13) ■
Infección cutánea y tejidos blandos	134 (11) ■
Bacteriemias	10 %
Primarias	
De origen desconocido	38 (3)
Asociada a dispositivo	42 (4)
Secundarias	32 (3)
Otras	116 (10)
Total	1.168 (100)

Prevalencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas en España (1999-2005)

Ángel Asensio^a, Rafael Cantón^b, Josep Vaqué^c, Francisco Calbo-Torrecillas^d, Rafael Herruzo^e, José Luis Arribas^f, M.ª Carmen Sáenz^g y grupo de trabajo EPINE

^aServicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. ^bServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^cServicio de Medicina Preventiva. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ^dServicio de Medicina Preventiva. Hospital Carlos Haya. Málaga. ^eServicio de Medicina Preventiva. Hospital La Paz. Madrid. ^fServicio de Medicina Preventiva. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ^gServicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico de Salamanca. Salamanca. España.

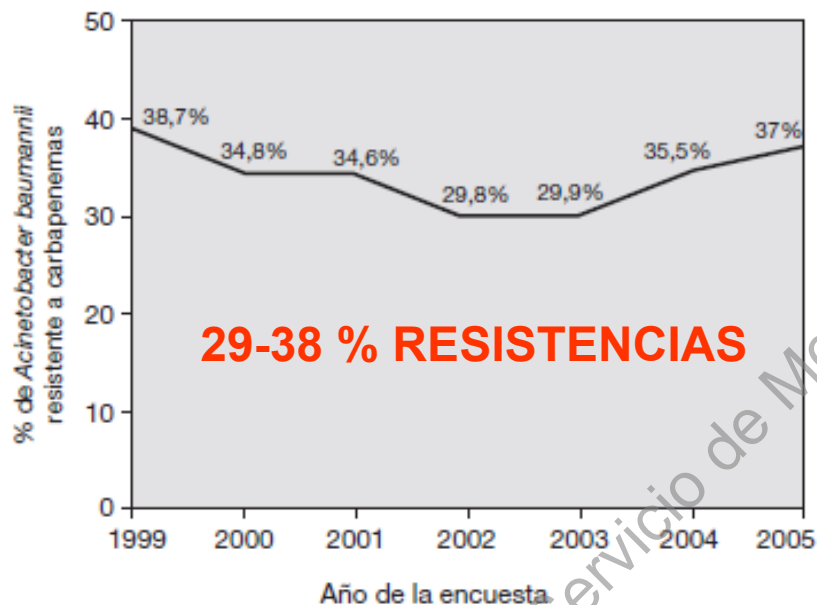


Figura 1. Tasa de resistencia de *Acinetobacter baumannii* a carbapenemas por año.

TABLA 2. Tasas de resistencia de *Acinetobacter baumannii* a carbapenemas por tipo de servicio

Tipo de servicio	Resistentes a carbapenemas	Total de aislamientos	Tasa de resistencia (%)
Medicina	113	383	29,5
Cirugía	96	328	29,3
UCI	179	409	43,8
Otros	15	48	31,3
Total	403	1.168	34,5

$p < 0,001$.

UCI: unidades de cuidados intensivos.

Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006

TABLA 1. Sensibilidad a antimicrobianos de los microorganismos grampositivos estudiados

Microorganismo (número de aislamientos) y antimicrobiano	CIM (µg/ml)			Porcentaje de aislamientos		
	Intervalo	50%	90%	S	I	R
<i>A. baumannii</i> (92)						
Ampicilina-sulbactam	≤ 8-> 16	16	> 16	45,7	26,1	28,3
Cefotaxima	2-> 32	> 32	> 32	13,0	29,4	57,6
Ceftazidima	1-> 16	16	> 16	34,8	23,9	41,3
Cefepima	1-> 16	16	> 16	45,7	26,1	28,3
Ticarclina	≤ 16-> 64	64	> 64	15,2	4,4	80,4
Piperacilina	≤ 16-> 64	> 64	> 64	14,1	3,3	82,6
Piperacilina-tazobactam	≤ 8-> 64	> 64	> 64	17,4	12,0	70,7
Imipenem	≤ 0,25-> 8	8	> 8	41,3	10,9	47,8
Meropenem	≤ 0,5-> 8	8	> 8	47,8	7,6	44,6
Gentamicina	≤ 1-> 8	> 8	> 8	17,4	19,6	80,4
Tobramicina	≤ 2-> 8	> 8	> 8	38,0	5,4	56,5
Amikacina	≤ 4-> 32	32	> 32	48,9	14,1	37,0
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	13,0	0,0	87,0
Levofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	25,0	-	75,0
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	30,4	-	69,6
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	> 8	53,3	1,1	45,7

El AB más activo frente a *A.baumannii* resistente a imipenem fue CEFEPIMA

Can Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles Be Applied to the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter*?

The Annals of Pharmacotherapy n 2011 February, Volume 45

Servicio de Medicina Interna GAULE

- ✓ **Acinetobacter multirresistente.**
- ✓ **No se prevé nuevos AB en los próximos 10 años.**
- ✓ **Pocos estudios sobre el tratamiento óptimo de Acinetobacter multirresistente.**

CARBAPENEMES

IMIPENEM

✓ Efecto bactericida independiente de la concentración.

MEROPENEM

✓ Acción dependiente del TIEMPO en que las Cséricas del AB son $> CMI$ (% T $>$ CMI)

DORIPENEM

~~**ERTAPENEM**~~

✓ Estrategias para obtener $\uparrow \%T > CMI$

- Incrementar la dosis o disminuir el intervalo de dosificación \rightarrow \uparrow EFECTOS SECUNDARIOS
- Infusión continua durante 24 h \rightarrow NO ESTABLE
- Ampliar el tiempo de infusión (2-3 h)

Table 2. Studies Evaluating Dose Optimization of Drugs Used for *Acinetobacter* in Humans (or Simulated Humans Using Monte Carlo Simulation)

Reference	Study Design	Dosing Regimen	Result
Chastre (2008) ³³	Pro, Ran, Con	Doripenem 500 mg every 6 h (4 h) Imipenem 500 mg every 6 h or 1 g every 8 h	Overall clinical cure: 68.3% Overall clinical cure: 64.2%
Lorente (2006) ³⁴	Retro Cohort	Meropenem 1 g every 6 h (6 h) Meropenem 1 g every 6 h (30 min)	Overall clinical cure: 91% (CI) vs 60% (II) MIC > 0.5 µg/mL clinical cure: 81% (CI) vs 29% (II)
Jaruratanasirikul (2005) ³⁵	Pro, PK-PD	Meropenem 1 g every 8 h (10 min) Meropenem 1 g every 8 h (3 h) Meropenem 2 g every 8 h (3 h)	T > MIC = 28% (MIC 16 µg/mL), 46% (8 µg/mL), 57% (4 µg/mL) T > MIC = 38% (MIC 16 µg/mL), 58% (8 µg/mL), 73% (4 µg/mL) T > MIC = 58% (MIC 16 µg/mL), 73% (8 µg/mL), 86% (4 µg/mL)
Jaruratanasirikul (2009) ⁴¹	Pro, PK-PD	Imipenem 500 mg every 6 h (30 min) Imipenem 500 mg every 6 h (2 h) Imipenem 1 gram every 6 h (2 h)	T > 4xMIC = 65% (1 µg/mL), 44% (2 µg/mL), 20% (4 µg/mL) T > 4xMIC = 77% (1 µg/mL), 54% (2 µg/mL), 18% (4 µg/mL) T > 4xMIC = 93% (1 µg/mL), 78% (2 µg/mL), 60% (4 µg/mL)
Nicholson (2009) ⁴²	Pro, Cohort	Doripenem 1 g every 8 h (4 h)	Overall microbiologic cure: 78.6%, 66.6% for MIC ^a 16 µg/mL
Lomaestro (2005) ³⁶	MCS	Imipenem 500 mg every 6 h (1 h) Meropenem 500 mg every 8 h (3 h) Meropenem 1 g every 8 h (3 h)	T > MIC 40% = 76% of simulated pts. T > MIC 40% = 77% of simulated pts. T > MIC 40% = 83% of simulated pts.
Roberts (2009) ³⁷	MCS	Meropenem 2 g every 8 h (bolus) Meropenem 2 g every 8 h (4 h) Meropenem 2 g every 8 h (8 h)	T > MIC 40% = 41% (MIC 16 µg/mL) T > MIC 40% = 69% (MIC 16 µg/mL) T > MIC 40% = 100% (MIC 16 µg/mL)

SULBACTAM

- ✓ Inhibidor de B-lactamasas con acción bactericida sobre acinetobacter.
- ✓ Nombre comercial: BETAMAZ® 1 G IV (España).
- ✓ Alternativa en Acinetobacter multirresistente.
- ✓ Mejor en combinación??

Ref	Study	Infeccion	Drug	Results
Wood 83% (2002) 16	Retro	Pneumonia	Imipenem (n = 63)	Clinical and micro cure,
			Ampicillin/sulbactam (n = 14)	Clinical and micro cure,

- ✓ Pocos estudios que evalúen la dosis óptima: 9-12 g /día, incluso 9 g/8 h

Ref	Study	Infeccion	Drug	Results
imenez- Mejias (1997) 18	Retro	Meningitis	Ampicillin/sulbactam 3 g every 6-8 h (n = 8)	6 pts. cured; 2 died of meningit
Cawley (2002) 19	CR	Meningitis	Ampicillin/sulbactam 3 g iv every 3 h (n = 1)	Complete resolution; no ADR

AMINOGLICÓSIDOS

AMIKACINA
GENTAMICINA
TOBRAMICINA

- ✓ Siempre en combinación.
- ✓ Acción bactericida dependiente de la concentración.

C_{max} : CMI ≥10-12

- ✓ Efecto postantibiótico.

- ✓ Dosificación subóptima en situaciones que está aumentado el V_d (ascitis, edema).

Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. Ther Drug Monit 2008;30:674-81

20 % (tobramicina) y 60 % (gentamicina) con D=7 mg/kg alcanzaban C_{max}:C_{min} ≥ 10

- ✓ En obesos calcular la dosis según el peso ajustado.

- ✓ Pocos estudios:

- combinaciones: sinergia con imipenem, con ceftazidima, con sulbactam

- **administración en aerosol** (Ioannidou E, Siempos, II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2007;60:1216-26).

POLIMIXINA

COLISTIMETATO SÓDICO

- ✓ Alternativa excelente para el tratamiento de Acinetobacter multirresistente.
- ✓ Pocos datos farmacocinéticos: limitados a fibrosis quística.
- ✓ Dificultades para determinar CMI: lo más aceptado es: CMI \leq 2 mg/L es sensible.
- ✓ Combinación de AB: sinergia con rifampicina, carbapenemes (mayor in vitro que en animales).????
- ✓ Pocos estudios que comparen la terapia combinada VS la monoterapia.

Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. Clin Microbiol Infect 2008;14:816-27



No encuentra la terapia combinada superior a la monoterapia

- ✓ **Nefrotoxicidad**

Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4503-5. DOI



La incidencia de nefrotoxicidad si se dosifica según el peso actual es mayor que utilizando el peso ideal (80 % vs 30 %)

RIFAMPICINA

- ✓ No debe ser utilizado en monoterapia
- ✓ La combinación más estudiada es colistina + rifampicina (datos favorables pero es necesario estudios en pacientes con acinetobacter).
- ✓ imipenem + rifampicina (datos favorables)
- ✓ Combinación de 3 AB

Servicio de Medicina Interna GAULE

TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS

✓
Scheetz MH, Qi C, Warren JR, et al. In vitro activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against carbapenem-intermediate or -resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1621-6.

95 % SUSCEPTIBLE A TIGECICLINA
88 % SUSCEPTIBLE A MINOCICLINA
71 % SUSCEPTIBLE A DOXICICLINA

✓ **Bacteriostáticos**

✓ ¿sinergismo o antagonismo: tigeciclina combinada con amikacina, sulbactam, carbapenemes, fluoroquinolonas.?

✓
Dizbay M, Tozlu DK, Cirak MY, Isik Y, Ozdemir K, Arman D. In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR-*Acinetobacter baumannii*. J Antibiot (Tokyo) 2010;63:51-3.

SINERGIA
TIGECICLINA + COLISTINA

✓ ¿DOSIS MÁS ALTAS EN BACTERIEMIAS?

FLUOROQUINOLONAS

CIPROFLOXACINO
LEVOFLOXACINO

- ✓ **Acción bactericida dependiente de la concentración sérica: máxima actividad cuando AUC/CMI mayor a 100**
- ✓ **Limitada actividad vs a Acinetobacter.**
- ✓ **No debería ser recomendado como monoterapia en el tratamiento de infecciones por acinetobacter.**

RESUMEN

- ✓ Alta tasa de cepas de acinetobacter multirresistente
- ✓ Pocos estudios sobre el tratamiento óptimo tanto en monoterapia como en terapia combinada.
- ✓ Carbapenemes: administración en infusión 2-3 h puede tener interés en el tratamiento de cepas de acinetobacter con resistencia intermedia a carbapenemes.
- ✓ Sulbactam: alternativa en cepas multirresistentes
- ✓ Aminoglicósidos: siempre en combinación; administrar en dosis única para optimizar la acción bactericida dependiente de la concentración (in vitro); son necesarios mas estudios utilizados en aerosol.
- ✓ Polimixina: alternativa excelente en cepas multirresistentes. Mas estudios son necesarios en terapia combinada y como inhalador.
- ✓ Rifampicina: en combinación (con colistina)
- ✓ Tetraciclina y glicilciclinas: alternativa en cepas multirresistentes. Buenos resultados la terapia combinada de colistina+tigeciclina.

Table 1. Studies Evaluating Antimicrobials in Humans with *Acinetobacter* Infections

Reference	Study Design	Infection(s)	Drug	Result
Garnacho-Montero (2003) ¹⁵	Pro, NR	Ventilator-associated pneumonia	Imipenem 2-3 g/day (n = 14) Colistin 2.5 mg/kg/day iv divided into 3 doses (n = 21)	Clinical cure, 57% Clinical cure, 57%
Cisneros (1996) ¹⁴	Pro, Obs	Bacteremia	Imipenem (n = 42) Ampicillin/sulbactam (n = 8) Ceftazidime (n = 7) Netilmicin (n = 1)	Cured, 83% Cured, 87.5% Cured, 43% Cured, 100%
Wood (2002) ¹⁶	Retro	Pneumonia	Imipenem (n = 63) Ampicillin/sulbactam (n = 14)	Clinical and micro cure, 83% Clinical and micro cure, 93%
Jellison (2001) ¹⁷	Retro	Bacteremia	Imipenem (n = 18) Ampicillin/sulbactam (n = 30)	Days of bacteremia, 2 Eradication (monotherapy), 100% Days of bacteremia = 4 Eradication (monotherapy) = 97%
Jimenez-Mejias (1997) ¹⁸	Retro	Meningitis	Ampicillin/sulbactam 3 g every 6-8 h (n = 8)	6 pts. cured; 2 died of meningitis
Cawley (2002) ¹⁹	CR	Meningitis	Ampicillin/sulbactam 3 g iv every 3 h (n = 1)	Complete resolution; no ADR
Levin (2003) ²⁰	Pro, NR	Various: primarily bacteremia and pneumonia	Ampicillin/sulbactam (n = 40), median dose: 6 g/3 g iv per day	Improved/cured: 46-100%, depending on infection source
Urban (1993) ²¹	Retro	Pneumonia, bacteremia, tracheobronchitis	Ampicillin/sulbactam (n = 10) 3 g every 6-8 h	Clinical cure, 50%
Oliveira (2008) ²²	Retro, CS	Various: primarily bacteremia and pneumonia	Polymyxins (n = 82) Ampicillin/sulbactam (n = 85)	Cure or improvement, 39% Cure or improvement, 60%
Betrosian (2008) ²³	Pro, Cohort	Ventilator-associated pneumonia	Ampicillin/sulbactam 9 g every 8 h (n = 13) Colistin 3 million IU every 8 h (n = 15)	Resolution of symptoms, 61.5%; nephrotoxicity, 15.3% Resolution of symptoms, 60%; nephrotoxicity, 30%
Davis (2005) ²	Retro, CS	Osteomyelitis	Amikacin 15-20 mg/kg/day or gentamicin 5 mg/kg/day plus imipenem 500 mg every 6 h, ampicillin/sulbactam 3 g every 6 h, or ceftazidime 2 g every 8 h	Overall clinical cure rate, 100% after 7-48 wk follow-up Amikacin, 48% susceptible Gentamicin, 8% susceptible Tobramycin, 14% susceptible
Gounden (2009) ²⁴	Retro	Various: primarily pneumonia and bacteremia	Colistin 2 million IU iv every 8 h Tobramycin 5-6 mg/kg/day	ICU mortality, 34.4%; bacterial eradication, 50% ICU mortality, 29.9%; bacterial eradication, 55%
Levin (1999) ²⁵	Pro, NR	Various: primarily pneumonia and urinary tract (<i>Acinetobacter</i> = 39, <i>Pseudomonas</i> = 20)	Colistin 2.5 mg/kg/day iv in 3 divided doses (n = 59)	Cure, 25-83% depending on infection source
Motaouakkil (2006) ²⁶	Obs, CS	Various: primarily bacteremia and ventilator-associated pneumonia	Colistin 1 million units 3 times/day, aerosolized or 2 million units iv 3 times/day + rifampin 10 mg/kg/day iv (n = 26)	Clinical response, 100% Microbiologic response, 100%
Basetti (2008) ²⁷	Retro, CS	Bacteremia, pneumonia	Colistin 2 million units 3 times/day + rifampin 10 mg/kg every 12 h (n = 29)	Overall response, 76%
Wood (2003) ²⁸	Obs, CS	Ventilator-associated pneumonia	Doxycycline or minocycline 100 mg iv every 12 h (n = 7)	6 pts. had successful outcome
Griffith (2008) ²⁹	Retro, CS	Wound infections	Minocycline 100 mg po twice daily (n = 8)	7 pts. were clinically cured
Vasilev (2008) ³⁰	Pro, MCT	cSSSI, cIAI, pneumonia, bacteremia	Tigecycline 100 mg x 1 dose, then 50 mg every 12 h (n = 17)	Clinical cure, 82.4% Microbiologic cure, 64.7%
Curcio (2008) ³¹	Retro, CS	Ventilator-associated pneumonia	Tigecycline 100 mg x 1 dose, then 50 mg every 12 h (n = 74)	Clinical cure, 67%
Gallagher (2008) ³²	Retro, CS	Various: primarily bacteremia and pneumonia	Tigecycline 100 mg x 1 dose, then 50 mg every 12 hours (n = 28)	Clinical cure, 28% Microbiologic cure, 44% MIC range 3-8 µg/mL

ADR = adverse drug reaction; cIAI = complicated intraabdominal infection; CR = case report; CS = case series; cSSSI = complicated skin and skin structure infection; ICU = intensive care unit; MCT = multicenter trial; MIC = minimum inhibitory concentration; NR = nonrandomized; Obs = observational; Pro = prospective; Retro = retrospective.

Thienopyridines in Acute Coronary Syndrome

The Annals of Pharmacotherapy n 2011 February, Volume 45

Servicio de Medicina Interna CAULE

OBJETIVO: evaluar la eficacia y seguridad de clopidogrel y prasugrel en SCA.

(MEDLINE (1966-Octubre 2010) EMBASE (1980-2010) y revisión bibliográfica de artículos publicados. Sólo ensayos clínicos (EC) randomizados, controlados y doble ciego en lengua inglesa. Sólo 1 EC incluyó exclusivamente pacientes con SCA

- ✓ Se recomienda iniciar la terapia antiplaquetaria combinada de aspirina + tienopiridinas en los pacientes con SCA sometidos a ICP.
- ✓ Tienopiridinas (ticlopidina, clopidrogel, prasugrel): inhibidores de la agregación plaquetaria.



- ✓ Riesgo del tratamiento con tienopiridinas: sangrado

PRASUGREL VS CLOPIDOGREL

Thienopyridine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Parameter	Ticlopidine	Clopidogrel	Prasugrel
Dose	500 mg loading dose, 250 mg maintenance dose twice daily	300-900 mg loading dose, 75-150 mg maintenance dose once daily	60 mg loading dose, 10 mg maintenance dose once daily
Absorption	>80%	>50%	~79%
Plasma protein binding	98%	98%	98%
Time to maximum platelet inhibition	3-5 days	300 mg loading dose: 5-6 h; 600 mg loading dose: 5-6 h; 900 mg loading dose: 5-6 h	60 mg loading dose: 1-1.5 h
Half-life (h)	13	8	7
Excretion Urine	60%; feces 23%	Urine 50%; feces 46%	Urine 68%; feces 27%
Interpatient response variability	NA	High	Low

PRASUGREL VS CLOPIDOGREL

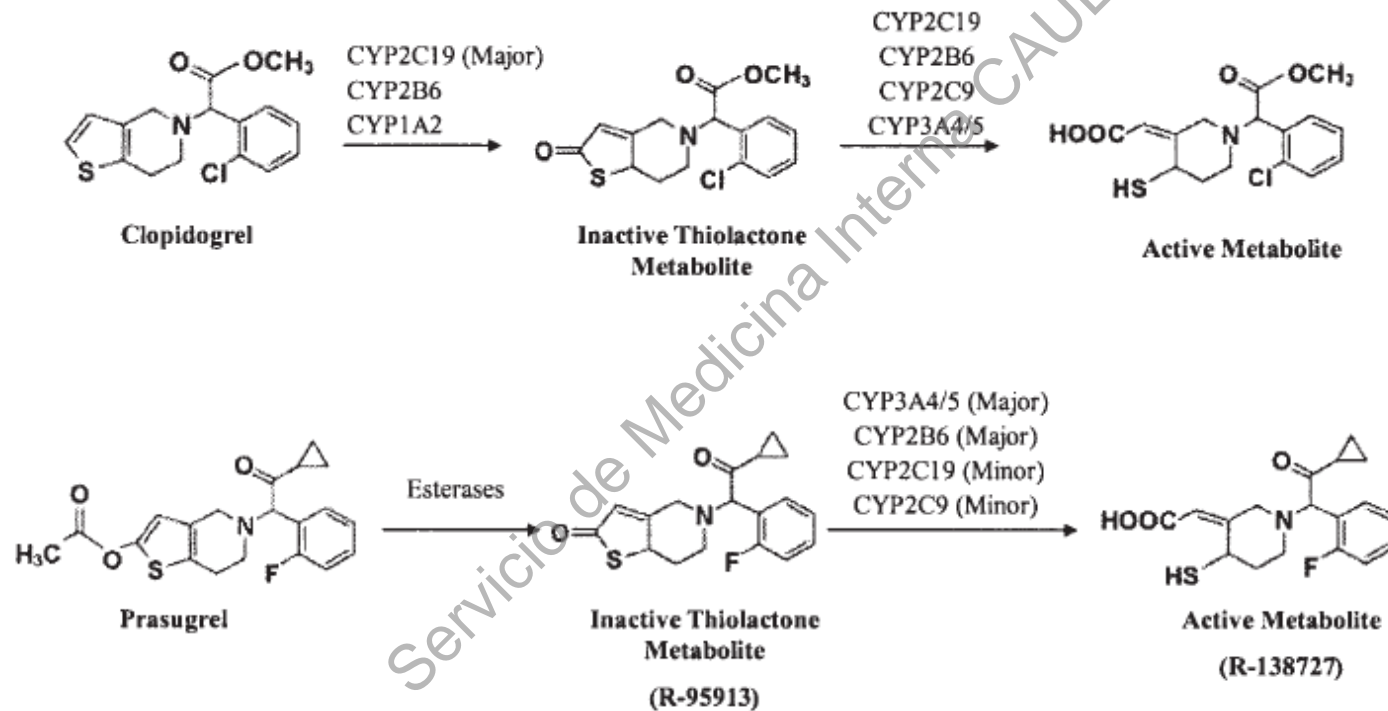


Figure 1. Thienopyridine metabolism pathways.^{8,24,25}

PRASUGREL VS CLOPIDOGREL

SEGURIDAD Y EFICACIA

3 ensayos clínicos (sólo 1 en SCA exclusivamente)

EC fase II (JUMBO-TIMI-26, PRICIPLE TIMI 44)

EC fase III (TRITON-TIMI 38)

TRITON-TMI 38

EC randomizado, controlado y doble ciego

13,608 pacientes SCA y ICP

PRASUGREL
60 mg D.carga / 10 mg D. mantenimiento

CLOPIDOGREL
300 mg D.carga/75 mg D. mantenimiento

Exclusión: riesgo de sangrado, anemia, trombocitopenia, historia de patología intracraneal, uso de una tienopiridina en los 5 días anteriores a la inclusión.

Variable principal: variable combinada de muerte cardiovascular, IM no mortal ó ictus no mortal

Table 3. TRITON-TIMI 38 Efficacy and Safety Outcomes³⁰

Outcome	Prasugrel, n (%)	Clopidogrel, n (%)	p Value	Hazard Ratio (95% CI)
Composite primary endpoint ^a	643 (9.9)	791 (12.1)	<0.001	0.81 (0.73 to 0.90)
death from cardiovascular causes	133 (2.1)	150 (2.4)	0.31	0.89 (0.70 to 1.12)
nonfatal MI	475 (7.3)	620 (9.5)	<0.001	0.76 (0.67 to 0.85)
nonfatal stroke	61(1.0)	60 (1.0)	0.93	1.02 (0.71 to 1.45)
Non-CABG TIMI major bleeding ^b	146 (2.4)	111 (1.8)	0.03	1.32 (1.03 to 1.68)
Non-CABG TIMI life-threatening bleeding	85 (1.4)	56 (0.9)	0.01	1.52 (1.08 to 2.13)
TIMI major and minor bleeding	303 (5.0)	231 (3.8)	0.002	1.31 (1.11 to 1.56)

CABG = coronary artery bypass graft; MI = myocardial infarction; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

^aNumber needed to treat = 45.

^bNumber needed to harm = 166.

➤ **MAYOR BENEFICIO CLÍNICO:** pacientes < 75 años, peso > 60 kg y aquellos que NO han tenido previamente ictus o ataque isquémico transitorio.

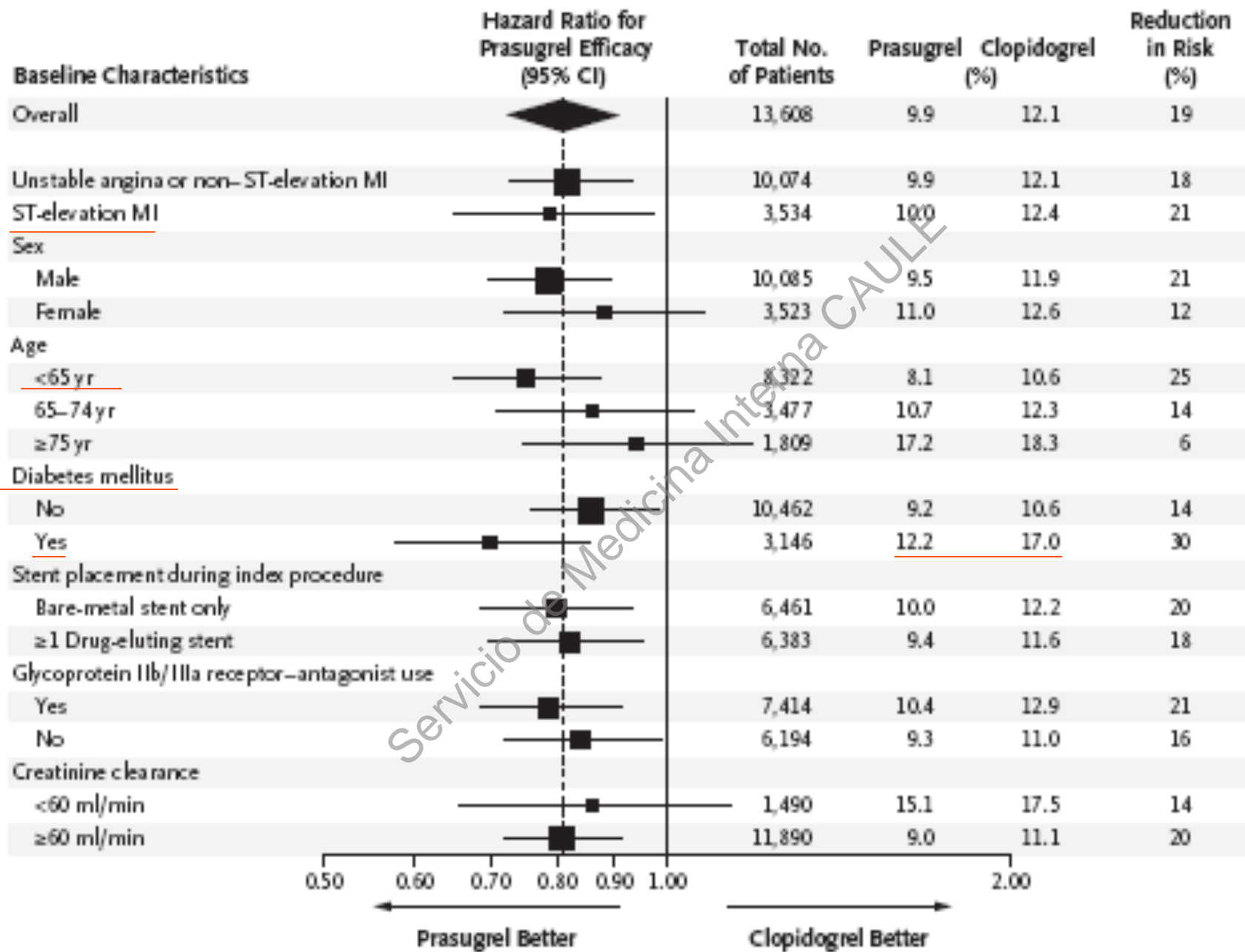
➤ **NO BENEFICIO CLÍNICO y MAYOR RIESGO DE SANGRADO :** pacientes > 75 años, peso < 60 kg y pacientes con ictus o ataque isquémico transitorio previo.

Table 4. The Balance of Efficacy and Safety in Selected Subgroups.*

End Point	Prasugrel no. of patients/total no. (%)	Clopidogrel no. of patients/total no. (%)	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value	P Value for Interaction†
History of stroke or TIA					
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke (primary efficacy end point)	47/262 (19.1)	35/256 (14.4)	1.37 (0.89–2.13)	0.15	
Non-CABG-related TIMI major bleeding	14/257 (5.0)	6/252 (2.9)	2.46 (0.94–6.42)	0.06	
Death from any cause, nonfatal MI, nonfatal stroke, or non-CABG-related nonfatal TIMI major bleeding	57/262 (23.0)	39/256 (16.0)	1.54 (1.02–2.32)	0.04	
No history of stroke or TIA					
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke (primary efficacy end point)	596/6551 (9.5)	746/6539 (12.0)	0.79 (0.71–0.88)	<0.001	0.02
Non-CABG-related TIMI major bleeding	132/6484 (2.3)	105/6464 (1.8)	1.26 (0.97–1.62)	0.08	0.22
Death from any cause, nonfatal MI, nonfatal stroke, or non-CABG-related nonfatal TIMI major bleeding	727/6551 (11.8)	854/6539 (13.8)	0.84 (0.76–0.93)	<0.001	0.006
Age ≥75 yr, body weight <60 kg, or history of stroke or TIA					
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke (primary efficacy end point)	198/1320 (16.2)	199/1347 (16.0)	1.02 (0.84–1.24)	0.83	
Non-CABG-related TIMI major bleeding	52/1305 (4.3)	38/1328 (3.3)	1.42 (0.93–2.15)	0.10	
Death from any cause, nonfatal MI, nonfatal stroke, or non-CABG-related nonfatal TIMI major bleeding	249/1320 (20.2)	239/1347 (19.0)	1.07 (0.90–1.28)	0.43	
Age <75 yr, body weight ≥60 kg, and no history of stroke or TIA					
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke (primary efficacy end point)	433/5421 (8.3)	569/5383 (11.0)	0.74 (0.66–0.84)	<0.001	0.008
Non-CABG-related TIMI major bleeding	91/5390 (2.0)	73/5337 (1.5)	1.24 (0.91–1.69)	0.17	0.64
Death from any cause, nonfatal MI, nonfatal stroke, or non-CABG-related nonfatal TIMI major bleeding	522/5421 (10.2)	641/5383 (12.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001	0.006

* The rates of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) major bleeding not related to coronary-artery bypass grafting (CABG) were calculated as Kaplan–Meier estimates for patients who received at least one dose of the study drug and for end points occurring within 7 days after the study drug was discontinued or occurring within a longer period if the end point was believed by the local investigator to be related to the use of the study drug. The rates of the other end points were calculated as Kaplan–Meier estimates in the intention-to-treat cohort. TIA denotes transient ischemic attack, and MI myocardial infarction.

† P values for interaction were those for the interaction between the status of the risk factor and the hazard ratio for the end point.



CONTROVERSIAS

VARIABILIDAD RESPUESTA DE CLOPIDOGREL

Poco respondedores a clopidogrel:

- Polimorfismo genético en CYP2C19: homocigotos CYP2C19*2 presentan una disminución del metabolito activo del clopidogrel y de su efecto antiagregante y presentan peor evolución.

(Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p- 450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009;360:354-62.)

(Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2009;30:1744-52.)

CONTROVERSIAS

TIENOPIRIDINAS E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of Clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol 2008;51:256-60.

O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009;374:989-97.

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary Artery disease. N Engl J Med 2010;363:1909-17.

Ultimately, given the inconsistency in existing data, it appears prudent that clinicians carefully consider the risks and benefits of thienopyridine and PPI coadministration, perhaps employing other gastrointestinal protective.

Furthermore, given prasugrel's reduced dependence on CYP 2C19 metabolism, this thienopyridine theoretically may have a lower probability and severity of interaction during PPI coadministration, rendering it a more suitable agent if a PPI must be administered.

COSTE -EFECTIVIDAD

Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial To Assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. Circulation 2010;121:71-9.

Main findings from the substudy revealed that prasugrel was an economically superior treatment regimen due to a reduced rate of rehospitalization for repeat PCI and expanded life expectancy. Over a median treatment of 14.7 months, prasugrel was projected to decrease cost by \$221 (95% CI -759 to 299) and extend life expectancy by 0.102 years (95% CI 0.030 to 0.180) compared to clopidogrel.

These results imply that although per-day drug cost is more expensive with prasugrel, comprehensive benefits and reduced indirect costs appear to make prasugrel more economical than clopidogrel in an ACS setting.

DISCUSIÓN DEL EC TRITON 38-TIMI

DOSIS DE CARGA Y DE MANTENIMIENTO DE CLOPIDOGREL

Las guías clínicas o la práctica clínica sugieren una dosis de carga de clopidogrel superior (600 ó 900 mg)

Nuevos datos sugieren una DM de clopidogrel de 150 mg durante 6 días seguido de 75 mg diariamente.

Son necesarios más estudios.

ADMINISTRACIÓN DEL CLOPIDOGREL

Las guías recomiendan administrar el clopidogrel 2 h. antes de la IPC en pacientes con SCASEST sin embargo en el estudio sólo 25 % de los pacientes recibían clopidogrel antes IPC.

El nº de IM no mortal recogidos por un Comité asignado en el EC fue mucho mayor que los recogidos por el investigador, sobre todo en los tratados con clopidogrel y por tanto ensalzando la superioridad del prasugrel

(Serebruany VL. The FDA prasugrel review: adjudication of myocardial infarction controversy. Cardiology 2009;114:126-9.)

RESUMEN

- ✓ El EC pivotal TRITON_TIMI ha demostrado la EFICACIA SUPERIOR DE PRASUGREL y un análisis post hoc sugiere el beneficio adicional en pacientes con SCACEST y DIABÉTICOS.
- ✓ Sin embargo, las dudas sobre la seguridad que relacionan prasugrel con un aumento de riesgo de HEMORRAGIAS disminuye su ventaja en pacientes ANCIANOS, con BAJO PESO y con HISTORIAL DE ICTUS (en los cuales se puede preferir el clopidogrel)
- ✓ Se debe evitar el prasugrel en pacientes con historial de ictus y en aquellos que se espere realizar un CABG.
- ✓ Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que tratan las diferencias en la variabilidad de respuesta, la inhibición plaquetaria, la interacción con fármacos IBP (inhibidores de la bomba de protones) y los factores genéticos entre las tienopiridinas son numerosos, aunque son necesarios más datos clínicos para determinar las implicaciones clínicas.