

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL  
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 27

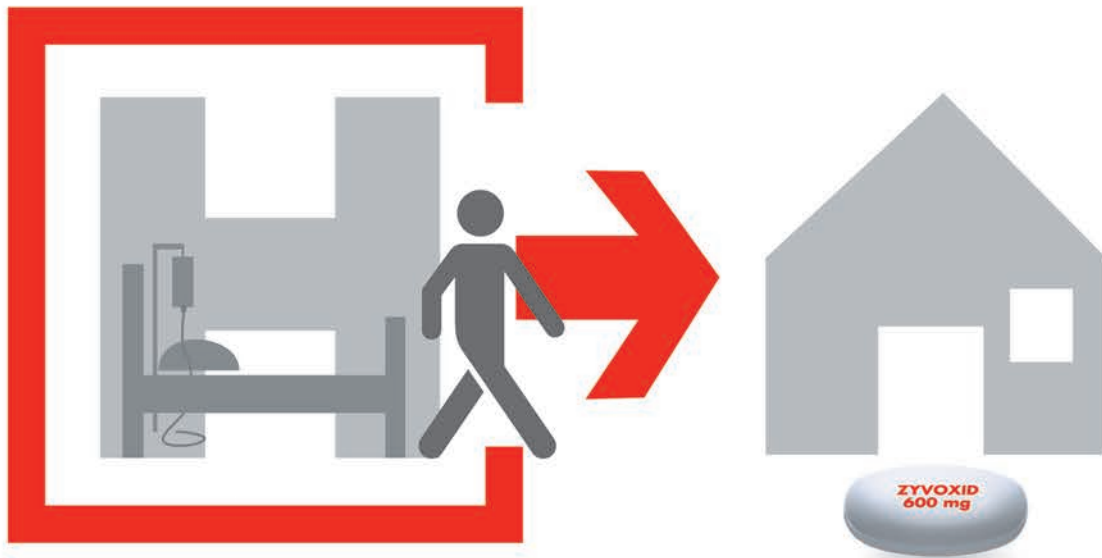
Número 1

Marzo 2014

Páginas: 01 - 86



Publicación Oficial  
de la Sociedad Española  
de Quimioterapia



# La libertad de la terapia secuencial

- ➔ Biodisponibilidad oral del 100%<sup>1</sup>
- ➔ Permite la terapia secuencial **de vía intravenosa a vía oral**, sin cambiar la dosificación y sin cambiar de medicamento<sup>2</sup>

IV/Oral  
**ZYVOXID**<sup>®</sup>  
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

IV/Oral

# ZYVOXID®

(linezolid)

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Zyvoxid 600 mg comprimidos recubiertos con película. Zyvoxid 100 mg/5 ml granulado para suspensión oral, Zyvoxid 2 mg/ml solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:**

*Comprimidos recubiertos con película:* Cada comprimido contiene 600 mg de linezolid. *Granulado para suspensión oral:* Cada 5 ml contienen 100 mg de linezolid, tras su reconstitución con 123 ml de agua. *Solución para perfusión:* Cada ml contiene 2 mg de linezolid. Cada bolsa de perfusión de 300 ml contiene 600 mg de linezolid. Para consultar la lista de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** *Comprimidos recubiertos con película:* Comprimidos blancos, ovales con "ZYVOXID 600 mg" impreso en una cara. *Granulado para suspensión oral:* Granulado blanco o amarillo pálido con sabor a naranja. *Polvero para solución para perfusión:* Solución para perfusión. Solución isotónica, transparente, de incolora a amarilla. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Neumonía nosocomial. Neumonía adquirida en la comunidad. Zyvoxid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Para determinar si Zyvoxid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias grampositivas a los antibióticos. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos gramnegativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos gramnegativos. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Zyvoxid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a este antibiótico. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza de co-infección por microorganismos gramnegativos, si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos. El tratamiento con linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas. **Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. Posología y forma de administración:** Para iniciar el tratamiento con Zyvoxid se puede utilizar tanto la solución para perfusión como los comprimidos recubiertos con película o la suspensión oral. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requiere ajuste de dosis, ya que la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100%. **Duración y dosificación recomendada para el tratamiento en adultos:** La duración del tratamiento depende del microorganismo, del lugar de la infección, de la gravedad y de la respuesta clínica del paciente. Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento que se indican a continuación reflejan las utilizadas en los ensayos clínicos. Para algunos tipos de infección, puede ser conveniente prescribir tratamientos más cortos, aunque esto no se ha evaluado en ensayos clínicos. La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las infecciones asociadas a bacteriemia no requieren aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento. Las dosis recomendadas son idénticas para la solución para perfusión, los comprimidos y el granulado para suspensión oral y son las siguientes: (ver tabla) **Niños:** Los datos de seguridad y de eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años edad) son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis. Por consiguiente, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos. **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir,  $Cl_{cr} < 30$  ml/min):** No se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes. Ya que se desconoce la relevancia clínica que tiene la exposición de estos pacientes a concentraciones altas (hasta 10 veces) de los dos metabolitos principales de linezolid, este medicamento se utilizará con especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave y se administrará únicamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo. Dado que aproximadamente un 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, linezolid se administrará después de la diálisis en los pacientes que reciben dicho tratamiento. Los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por la hemodiálisis, pero las concentraciones de sus metabolitos son considerablemente más elevadas tras la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada. Por tanto, linezolid se utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Hasta el momento, no hay experiencia en la administración de linezolid con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (diferentes de la hemodiálisis). **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, debido a que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, se recomienda utilizar linezolid solamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Forma de administración:** La dosis recomendada de linezolid se debe administrar por vía intravenosa u oral dos veces al día. **Vía de administración oral:** Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimentos. La suspensión oral puede tomarse con o sin alimentos. 30 ml de suspensión reconstituida (es decir, seis cucharadas de 5 ml) corresponden a una dosis de 600 mg. **Vía de administración intravenosa:** La solución para perfusión se debe administrar durante un período de 30 a 120 minutos.

Infecciones	Dosis	Duración del tratamiento
Neumonía nosocomial Neumonía adquirida en la comunidad Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	600 mg 2 veces al día	10-14 días consecutivos

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a linezolid o a alguno de los excipientes (Lista de excipientes). Linezolid no debe usarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoamino oxidasas A o B (p.ej. fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma de dicha medicación. A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se administrará a pacientes con las siguientes condiciones clínicas basales o que estén en tratamiento con los siguientes medicamentos: - Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinóide, tioroxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoefectivas, estado confusional agudo. - Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT<sub>2</sub>, de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p.ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p.ej. dopamina, dóbutamina), petidina o buspirona. Los datos de los estudios en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento (Embarazo y lactancia). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid sobre el riesgo de inhibición de la MAO en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible una estrecha observación y monitorización del paciente (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La suspensión oral reconstituida contiene una fuente de fenilalanina (aspartamo) equivalente a 20 mg por cada 5 ml de suspensión. Por tanto, esta formulación puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria. La suspensión contiene también sacarosa, manitol y 1,7 mg/ml de sodio. Por tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. La suspensión oral contiene manitol, lo que puede tener un ligero efecto laxante. La suspensión oral contiene 8,5 mg de sodio por cada 5 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; que reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o afecte de forma adversa el recuento o la función plaquetaria; que presenten insuficiencia renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Linezolid debe administrarse únicamente a aquellos pacientes en los que se pueda realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas. Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave debe interrumpirse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implantar las medidas terapéuticas apropiadas. Se recomienda además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal. En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante períodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con mayor frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado durante la experiencia post-comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron linezolid durante más de 28 días. Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de acidosis metabólica (incluyendo náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación mientras están siendo tratados con linezolid deben recibir atención médica inmediata. En un estudio abierto en pacientes graves con infecciones vasculares relacionadas con catéter se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por grampositivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos grampositivos (odds ratio 0,96; IC 95%: 0,58-1,59), pero fue significativamente superior (p = 0,0162) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro microorganismo o en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; IC 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el brazo de linezolid, hubo más pacientes que adquirieron infecciones por microorganismos gramnegativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo gramnegativos y por infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos gramnegativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles (ver Indicaciones terapéuticas). En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos gramnegativos. Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decubito, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, se posee una experiencia limitada de la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías. Linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, únicamente si el beneficio esperado se considera superior al posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibacterianos, incluyendo linezolid. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de cualquier antibacteriano. Si se sospecha o confirma una colitis asociada al antibiótico, puede estar justificado interrumpir el linezolid y se deben tomar las medidas oportunas. No se han evaluado en ensayos clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal. Ocasionalmente, el uso de antibióticos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presentan candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid cuando se administra más de 28 días. Se han notificado casos de neuropatía óptica y periférica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con Zyvoxid; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante períodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días. Se debe advertir a todos los pacientes que comuniquen síntomas de alteración visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En tales casos, se recomienda evaluar la función visual lo antes posible y debe consultarse al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser monitorizada regularmente, en cualquier paciente tratado con Zyvoxid por un período superior a los 28 días recomendados. La continuación del tratamiento con Zyvoxid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, debe ser valorada frente a los posibles riesgos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. En la mayoría de estos casos, se notificó un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas. Se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones. En los estudios realizados en ratas adultas macho con niveles de exposición a linezolid similares a los esperados en humanos, se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente (ver Contraindicaciones). Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloreto de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloreto de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14-18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8-11 mmHg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que si se administra linezolid con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada. En voluntarios sanos, se estudió el potencial de interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano. Se administraron dos dosis de 20 mg de dextrometorfano con una diferencia de 4 horas, con o sin linezolid. En los sujetos sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano no se observaron efectos del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, hiperreflexia). Durante la experiencia postcomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos. Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con inhibidores de la recaptación de la serotonina, (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas). No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que

recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja). Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoforras humanas de CYP clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid. La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produjo una reducción del 10% del INR (International Normalized Ratio) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del INR. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos. **Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Existe un riesgo potencial en humanos. Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Es decir, solamente si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Los datos de animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria en estos casos. **Reacciones adversas:** La información presentada se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2.000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días. Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó reacciones adversas; las notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (4,2%), náuseas (3,3%), cefalea (2,1%) y candidiasis [principalmente oral (0,8%) y vaginal (1,1%), ver tabla a continuación]. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco. Las siguientes reacciones adversas a linezolid fueron consideradas graves en casos aislados: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios, hipertensión, pancreatitis e insuficiencia renal. Durante los ensayos clínicos, se notificó un único caso de arritmia (taquicardia) relacionado con el fármaco. En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante periodos de hasta 28 días de tratamiento se notificó anemia en menos del 0,1% de los pacientes. En un programa de uso compasivo de pacientes con infecciones que supongan una amenaza para la vida y con co-morbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia cuando recibieron linezolid  $\leq$  28 días fue del 2,5% (33/1.326) comparado con el 12,3% (53/430) cuando fueron tratados durante  $>$  28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionados con la medicación y que requirieron transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados  $\leq$  28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días. **Experiencia post-comercialización:** *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, y mielosupresión (ver sección 4.4). Entre los casos de anemia notificados, hubo más pacientes que requirieron transfusión sanguínea cuando fueron tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos del sistema inmunológico:* Anafilaxia. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos del sistema nervioso:* neuropatía periférica, convulsiones, síndrome serotoninérgico. Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Zyvoxid. Estos casos han ocurrido principalmente en pacientes tratados durante periodos de tiempo que superan la duración máxima recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. En la mayoría de estos casos se ha confirmado un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). *Trastornos oculares:* neuropatía óptica: Se han notificado casos de neuropatía óptica, que en ocasiones evoluciona hasta la pérdida de la visión, en pacientes tratados con Zyvoxid; estos casos se han desarrollado principalmente en pacientes tratados durante periodos de tiempo que superan la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Angioedema, se han recibido notificaciones de trastornos cutáneos, como los descritos en el síndrome de Stevens Johnson. **Sobredosis:** No se conoce un antídoto específico. No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, la siguiente información puede ser útil: Se aconsejan instaurar medidas de soporte junto con el mantenimiento del filtrado glomerular. Aproximadamente el 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, pero no se dispone de datos de eliminación de linezolid por diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los dos metabolitos principales de linezolid también se eliminan en cierto grado por la hemodiálisis. Los signos de toxicidad en ratas, tras la administración de 3.000 mg/Kg/día de linezolid, fueron disminución de la actividad y ataxia, mientras que los perros tratados con 2.000 mg/Kg/día presentaron vómitos y temblores. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Núcleo de los comprimidos: Celulosa microcristalina (E460), Almidón de maíz, Almidón de patata tipo A, Hidroxipropilcelulosa (E463), Estearato de magnesio (E572). *Recubrimiento del comprimido:* Hipromelosa (E464), Dióxido de titanio (E171), Macrogol 400, Cera carnuba (E903), Tinta roja, Óxido de hierro rojo (E172). *Granulado para suspensión oral:* Sacarosa, Manitol (E421), Celulosa microcristalina (E460), Carboximetilcelulosa sódica (E551), Aspartamo (E951), Silíce coloidal anhidra (E551), Citrato de sodio (E331), Goma de xantán (E415), Benzoato de sodio (E211), Ácido cítrico anhidrido (E330), Cloruro de sodio, Edulcorantes (fructosa, maltodextrina, glicirrizinato monomacónico, sorbitol), Naranja, crema de naranja, aromas de menta y vainilla (acetato, alfa tocoferoles acetilado, aldehído anisico, beta-cariofileno, ácido n-butírico, butil butiril lactato, decalactona, alfa, dimetil bencil carboacetato, etil alcohol, etil butirato, etil maltol, etil vainillina, furanool, terpenos de uva, heliotropina, maltodextrina, almidón alimentario modificado, monometil succinato, aldehído de naranja, aceite de naranja FLA CP, aceite de naranja 2X Valencia, aceite de naranja 5X Valencia, aceite de esencia de naranja, carbonilos de zumo de naranja, terpenos de naranja, aceite esencial de menta, propilenglicol, aceite de mandarina, extracto de vainilla, vainillina, agua). *Solución para perfusión:* Glucosa monohidrato, Citrato de sodio (E331), Ácido cítrico anhidrido (E330), Ácido clorhídrico (E507), Hidróxido de sodio (E524), Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** *Comprimidos y granulado para suspensión oral:* No procede. *Solución para perfusión:* No deben añadirse aditivos en esta solución. Si linezolid se administra con otros fármacos simultáneamente, cada uno debe administrarse por separado de acuerdo con sus instrucciones de uso. De forma similar, si se utiliza la misma vía intravenosa para la perfusión intravenosa secuencial de varios fármacos, ésta debe lavarse antes y después de la administración de linezolid con una solución compatible (ver Instrucciones de uso y manipulación). Se sabe que Zyvoxid solución para perfusión físicamente no es compatible con los siguientes compuestos: amfetolínica B, hidrocloruo de clorpromacina, diazepam, isotonato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y sulfametoxazol/trimetoprim. Además, químicamente no es compatible con ceftriaxona sódica. **Periodo de validez:** Zyvoxid 600 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años. Zyvoxid 100 mg/ml granulado para suspensión oral: Antes de reconstituir: 2 años; Tras reconstituir: 3 semanas. *Solución para perfusión:* Antes de la apertura: 3 años. Tras la apertura: Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación bacteriana, el producto debe utilizarse inmediatamente, de no ser así los tiempos y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario. **Precauciones especiales de conservación:** *Comprimidos recubiertos con película:* No requiere condiciones especiales de conservación. *Granulado para suspensión oral:* Antes de reconstituir: Mantener el frasco bien cerrado. Tras reconstituir: Mantener el frasco en el cartón externo. *Solución para perfusión:* Almacenar en su envase original (embalaje y cartón) hasta su utilización. **Naturaleza y contenido del envase:** *Comprimidos recubiertos con película:* Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno conteniendo 10\*, 14\*, 20\*, 24, 30, 50 ó 60 comprimidos. Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno conteniendo 100 comprimidos (Sólo para uso hospitalario). *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de \* 5 ó 10. *Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio de 10 comprimidos envasados en caja.* Cada caja contiene 10\*, 20\*, 30, 50 ó 60 comprimidos. *Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio de 10 comprimidos envasados en caja.* Cada caja contiene 100 comprimidos (Sólo para uso hospitalario). *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: \* 5 ó 10. *Granulado para suspensión oral:* Frascos ámbar de cristal tipo III con un volumen nominal de 240 ml conteniendo 66 g de granulado para suspensión oral. Cada frasco lleva un tapón de rosca de seguridad para niños de polipropileno y se envasa en una cuchara de medición de 2.5 / 5 ml. *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: \* 5 ó 10. *Solución para perfusión:* Bolsas de perfusión intravenosa de uso único, listas para usar, sin látex, multicapa (capa interna: copolímero de etileno propileno y copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa media: copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa externa: copoliéster) selladas, con una cubierta externa de aluminio laminado. La bolsa contiene 300 ml de solución y se presenta en una caja. Cada caja contiene 1\*, 2\*\*, 5, 10, 20 ó 25 bolsas de perfusión intravenosa. *Nota:* Las cajas anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: \* 5, 10 ó 20 y \* 3, 6 ó 10. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Instrucciones de uso y manipulación:** *Comprimidos recubiertos con película:* Ninguna especial. *Granulado para suspensión oral:* Despegar el granulado y reconstituir utilizando 123 ml de agua en dos alícuotas aproximadamente iguales para obtener 150 ml de suspensión oral. La suspensión debe agitarse vigorosamente entre cada adición de agua. Antes de usar, invertir suavemente el frasco varias veces. No agitar. *Solución para perfusión:* Sólo para un único uso. Retirar el envoltorio externo solamente en el momento de su uso, comprobando si existen fugas menores apretando firmemente la bolsa. En caso

Reacciones adversas del fármaco con frecuencia $\geq$ 0,1%	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes: Candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infección fúngica. Poco frecuentes: Vaginitis.	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes: (frecuencia notificada por el personal sanitario) Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes: Insomnio.	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes: Cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico). Poco frecuentes: Mareos, hipoestesia, parestesia.	
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes: Visión borrosa.	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes: Acúfenos.	
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes: Hipertensión, flebitis / tromboflebitis.	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: Dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, boca seca, dispepsia, gastritis, glositis, heces blandas, pancreatitis, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua.	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes: Pruebas de función hepática anormales.	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes: Dermatitis, diaforesis, prurito, erupción, urticaria.	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes: Poliuria.	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes: Trastornos vulvovaginales.	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes: Escalofríos, fatiga, fiebre, dolor en la zona de inyección, sed aumentada, dolor localizado.	
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<b>Bioquímica</b>	
Frecuentes:	Aumento de AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina, BUN, creatinina, lipasa, amilasa o glucemia no basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato.
Poco frecuentes:	Aumento de bilirrubina total, creatinina, sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o disminución de cloruro.
<b>Hematología</b>	
Frecuentes:	Neutrofilia o eosinofilia. Disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de hematies. Aumento o disminución del recuento de plaquetas o leucocitos.
Poco frecuentes:	Aumento del recuento de reticulocitos. Neutropenia.
<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>
$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ó $\geq 1\%$ y $< 10\%$	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ó $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

de fugas, no debe utilizarse porque puede haber perdido la esterilidad. La solución se inspeccionará visualmente antes de su uso y sólo deben utilizarse las soluciones transparentes y libres de partículas. No utilizar estas bolsas en conexiones seriadas. Desechar toda la solución sobrante. No volver a utilizar bolsas usadas. Zyvoxid solución para perfusión es compatible con las soluciones siguientes: glucosa al 5% para perfusión intravenosa, cloruro sódico al 0,9% para perfusión intravenosa, solución Ringer lactato para inyección (solución de Hartmann). **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas, Madrid, España. **NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Zyvoxid 2 mg/ml Solución para perfusión. Nº de autorización de comercialización: 64.106; Zyvoxid 100 mg/ml Granulado para suspensión oral. : 64.107.a ; 64.108, Zyvoxid 600 mg Comprimidos recubiertos con película. : 64.109. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 20 de julio de 2001. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Julio de 2007. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** Zyvoxid 2 mg/ml Solución para perfusión intravenosa x 10 bolsas: 667,76 €. Zyvoxid 600 mg Comprimidos con cubierta pelicular x 10 comprimidos: 667,76 €. Zyvoxid 100 mg/ml Granulado para suspensión oral x 150 ml: 357,76 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso Hospitalario. *Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir.* *Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en [www.pfizer.es](http://www.pfizer.es) o llamando al 900 354 321.* **BIBLIOGRAFÍA:** 1. Vardakas KZ et al. Association of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of linezolid with infection outcome. *Curr Drug Metab.* 2009 Jan;10(1):2-12. 2. Plosker GL et al. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(9):945-64.

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revista Española de Quimioterapia tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento de las enfermedades infecciosas

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

Indexada en  
Science Citation Index  
Expanded (SCI),  
Index Medicus (MEDLINE),  
Excerpta Medica/EMBASE,  
Índice Médico Español (IME),  
Índice Bibliográfico en Ciencias  
de la Salud (IBECS)

Secretaría técnica  
Dpto. de Microbiología  
Facultad de Medicina  
Avda. Complutense, s/n  
28040 Madrid  
revista@seq.es  
Disponible en Internet:  
www.seq.es

© Copyright 2014  
Sociedad Española de  
Quimioterapia

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, bajo las sanciones establecidas por la ley



## Sociedad Española de Quimioterapia

Publicidad y Suscripciones  
Sociedad Española de Quimioterapia  
Dpto. de Microbiología  
Facultad de Medicina  
Avda. Complutense, s/n  
28040 Madrid

Atención al cliente  
Teléfono 91 394 15 12  
Correo electrónico  
info@seq.es

Consulte nuestra página web  
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de  
soporte válido

ISSN  
0214-3429

Depósito Legal  
M-32320-2012

Composición  
Impresos y Revistas, S.A.  
Herreros, 42  
28906 Getafe (Madrid)  
Arte y Diseño  
Vicente Aparisi (Edycom)

Impresión  
España

Esta publicación se imprime en papel no ácido.  
This publication is printed in acid free paper.

LOPD  
Informamos a los lectores que, según la Ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos personales forman parte de la base de datos de la Sociedad Española de Quimioterapia (si es usted socio)

Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito bien a la Sociedad Española de Quimioterapia

# CUBICIN BOLO INTRAVENOSO DE 2 MINUTOS

ACERTAR DESDE EL PRINCIPIO  
**ES LA MEJOR MEDICINA**

 **CUBICIN**<sup>®</sup>  
daptomicina

## EFICACIA

- ▶ **Único antibiótico aprobado en los últimos 30 años para tratar bacteriemia y endocarditis bacteriana del lado derecho**<sup>1,2\*</sup>.
- ▶ **Actividad bactericida frente a una amplia gama de bacterias grampositivas** incluyendo tanto SARM y SASM<sup>3,4</sup>. **El tratamiento antibiótico empírico adecuado aumenta la probabilidad de supervivencia del paciente.**
- ▶ **Rápida resolución** de las infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), en solo **4-7 días**<sup>1</sup>.

## COMODIDAD

- ▶ **Bolo IV de 2 minutos que facilita la administración** en hospitales de día y en atención domiciliaria.
- ▶ **Contribuye a disminuir la cantidad total del volumen líquido administrado al paciente**<sup>5</sup>.

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

 **CUBICIN**<sup>®</sup>  
daptomicina

### Bibliografía

\*Endocarditis infecciosa del lado derecho debida a "Staphylococcus aureus" y "Bacteriemia por Staphylococcus aureus cuando está asociada con EID o con IPPBc"

1. Arbeit RD et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis. 2004; 38:1673-81. 2. Fowler VG et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Eng J Med. 3. Tedesco KL and Rybak MJ. Daptomycin. Pharmacotherapy. 2004; 24:41-57. 4. Rybak MJ. et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristindalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1062-6. 5. Chakraborty A et al., Comparison of pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. J. Antimicrob Chemother. 2009 July; 64(1): 151-158. Published online 2009 April 22. doi: 10. 1093/jac/dkp155.

CUBICIN<sup>®</sup> es una marca registrada de Cubist Pharmaceuticals, Inc. ("Cubist") y está registrada en Estados Unidos y en otras jurisdicciones. Novartis comercializa CUBICIN<sup>®</sup> con una licencia de Cubist.

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Cubicin 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. Cubicin 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 350 / 500 mg de daptomicina. 1 ml contiene 50 mg de daptomicina tras su reconstitución con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución inyectable y para perfusión. Polvo liofilizado de color amarillo pálido a marrón claro. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Cubicin está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas). - Infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc). - Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibacterianos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, que debe estar basada en el asesoramiento de un experto. Ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas. - Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con IPPBc. La daptomicina es activa contra las bacterias gram-positivas solamente. En el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o ciertos tipos de bacterias anaeróbicas, Cubicin debe ser administrado simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados. Deben tomarse en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. **Posología y forma de administración.** Los ensayos clínicos en pacientes utilizaron la perfusión de daptomicina durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina como una inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración únicamente se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se compara con la misma dosis administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética y perfil de seguridad de daptomicina (ver también secciones Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas). **Posología - IPPBc sin bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente:** 4 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección. - IPPBc con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. - Endocarditis infecciosa del lado derecho conocida o sospechada debido a *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles. Cubicin se administra vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). Cubicin no debe utilizarse más frecuentemente que una vez al día. **Deterioro de la función renal.** La daptomicina se elimina principalmente a través del riñón. Debido a la experiencia clínica limitada (ver a continuación tabla y pie de tabla), Cubicin debe utilizarse en pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina CLCr < 80 ml/min) únicamente cuando se considere que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Debe monitorizarse estrechamente la respuesta al tratamiento, la función renal y los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK) en todos los pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (ver también secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). Ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal según indicación y aclaramiento de creatinina. Indicación de uso, Aclaramiento de creatinina, Recomendación de dosis, Comentarios, IPPBc sin bacteriemia por *S. aureus*,  $\geq 30$  ml/min, 4 mg/kg una vez al día, --, < 30 ml/min, 4 mg/kg cada 48 horas, (1, 2), EID o IPPBc asociadas con bacteriemia por *S. aureus*,  $\geq 30$  ml/min, 6 mg/kg una vez al día, --, < 30 ml/min, 6 mg/kg cada 48 horas, (1, 2). (1) La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). (2) El mismo ajuste de dosis, el cual está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, Cubicin debe ser administrado tras haber completado la diálisis en los días de diálisis. **Deterioro de la función hepática.** No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra Cubicin a pacientes con deterioro de la función hepática leve o moderado (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con deterioro de la función hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Pacientes de edad avanzada.** En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con deterioro de la función renal grave (ver arriba y la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en pacientes > 65 años son limitados y la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cubicin en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2: sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Forma de administración.** Cubicin se administra vía perfusión intravenosa (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) durante un periodo de 30 minutos o vía inyección intravenosa (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) durante un periodo de 2 minutos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **General.** Si tras el inicio del tratamiento con Cubicin se identifica un foco de infección que no sea IPPBc o EID, debe considerarse la instauración de un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(es) presente(s). **Reacciones anafilácticas/hipersensibilidad.** Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con Cubicin. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada. **Neumonía.** Ha quedado demostrado en los ensayos clínicos que Cubicin no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. **EID causada por *Staphylococcus aureus*.** Los datos clínicos sobre el uso de Cubicin en el tratamiento de la EID debida a *Staphylococcus aureus* se limitan a 19 pacientes. No se ha demostrado la eficacia de Cubicin en pacientes con infecciones en la válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*. **Infecciones profundas establecidas.** Los pacientes con infecciones profundas establecidas deben someterse sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (p.ej. desbridamiento, extirpación de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula). **Infecciones enterocócicas.** No existe evidencia suficiente para poder determinar la posible eficacia clínica de Cubicin en infecciones causadas por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Además, no se han identificado las pautas posológicas de daptomicina apropiadas para el tratamiento de infecciones enterocócicas, con o sin bacteriemia. Se han notificado fracasos con daptomicina en el tratamiento de infecciones causadas por enterococos que estuvieron acompañadas principalmente por bacteriemia. En algunos casos, este fracaso terapéutico estuvo asociado con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina. **Microorganismos no sensibles.** El uso de antibacterianos puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas. **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.** Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con Cubicin (ver sección Reacciones adversas). Si se confirma o sospecha la DADC, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Cubicin e instaurar una terapia adecuada según está indicado clínicamente. **Interacciones fármaco/ensayos de laboratorio.** Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de la tromboplastina recombinante (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Creatinina fosfoquinasa y miopatía.** Durante la terapia con Cubicin se han observado incrementos de los niveles de la creatinina fosfoquinasa en el plasma (CPK; isoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miostitis, mioglobulinemia y rhabdomiolisis (ver también las secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad). Durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5x el Límite Superior de la Normalidad (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cubicin (1,9%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda que: • La CPK en el plasma debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia. • La CPK se debe medir más frecuentemente (al menos las dos primeras semanas de tratamiento, cada 2-3 días p.ej.) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatía. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min, ver también sección Posología y forma de administración), incluyendo aquellos con hemodiálisis o CAPD, y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatía (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina). • En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina y, en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más de una vez por semana. • No debe administrarse Cubicin a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miopatía, a no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo. • Los pacientes deben ser monitorizados regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatía. • Deben monitorizarse los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de Cubicin si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal. **Neuropatía periférica.** Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con Cubicin deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver secciones Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad). **Neumonía eosinofílica.** Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes que están recibiendo Cubicin (ver sección Reacciones adversas). En la mayoría de los casos notificados asociados con Cubicin, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos. La mayoría de los casos se produjeron después de más de 2 semanas de tratamiento con Cubicin y mejoraron cuando se interrumpió el tratamiento con el mismo y se inició el tratamiento con esteroides. Se ha notificado recurrencia de la neumonía eosinofílica en relación a la reexposición. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras estén recibiendo Cubicin deben ser sometidos a una evaluación médica rápida, incluyendo, si es necesario, lavado broncoalveolar, para excluir otras causas (p.ej. infección bacteriana, infección fúngica, parásitos, otros medicamentos). Debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Cubicin e iniciarse el tratamiento con esteroides sistémicos en caso necesario. **Deterioro de la función renal.** Se han observado casos de deterioro de la función renal durante el tratamiento con Cubicin. El deterioro de la función renal grave puede también, por sí mismo, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatía (ver arriba). Se necesita un ajuste del intervalo de dosis de Cubicin en pacientes cuyo aclaramiento de la creatinina sea < 30 ml/min (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. Cubicin sólo debe usarse en tales pacientes si se considera que el beneficio clínico esperado supera al riesgo potencial. Se recomienda precaución cuando se administre Cubicin a pacientes que padezcan ya algún grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de la creatinina < 80 ml/min) antes del inicio de la terapia con Cubicin. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal. Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Obesidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC<sub>0-24h</sub> (área bajo la curva) de la daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Cubicin con aztreonam, tobramicina, warfarina y probenecida. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecida, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vio significativamente alterada por aztreonam. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos utilizando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administra conjuntamente con tobramicina. La experiencia con la administración concomitante de Cubicin y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Cubicin. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miopatía (p.ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de rhabdomiolisis, en pacientes que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que Cubicin. Se recomienda la interrupción, siempre que sea posible, de la administración de otros medicamentos asociados a miopatía durante el tratamiento con Cubicin, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben ser medidos más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatía. Ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo, Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad. La daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debido a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal. Durante la farmacovigilancia

post-comercialización se han notificado casos de interferencia entre la daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interferencia causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores del TP e INR en pacientes que usan daptomicina, debe pensarse en una posible interacción *in vitro* en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o de la INR en un momento en el cual las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a la daptomicina. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Cubicin no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, es decir, solamente si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. **Lactancia.** En un estudio de un único caso en humanos, Cubicin se administró por vía intravenosa diariamente durante 28 días a una madre lactante a una dosis de 500 mg/día, y se recogieron muestras de leche de la paciente durante un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración medida más elevada de daptomicina en la leche fue de 0,045 mcg/ml, la cual es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que no se obtenga una mayor experiencia, debe interrumpirse la lactancia cuando Cubicin se administra a madres lactantes. **Fertilidad.** No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad para daptomicina. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando las reacciones adversas observadas, se considera poco probable que Cubicin produzca efecto alguno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** En los ensayos clínicos, 2.011 sujetos recibieron Cubicin. En estos ensayos, 1.221 sujetos recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de los cuales 1.108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 sujetos recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de los cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. Se notificaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con Cubicin y comparador. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (frecuencia definida como frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )) son: Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis, anemia, ansiedad, insomnio, mareos, cefalea, hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión, niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)), exantema, prurito, dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, astenia. Las reacciones adversas notificadas menos frecuentemente, pero más graves, incluyen reacciones de hipersensibilidad, neumonía eosinofílica, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos causada por fármacos (DRESS), angioedema y rabdomiolisis. **Listado tabulado de reacciones adversas.** Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento, clasificadas en intervalos de frecuencias definidos como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Table 1. Reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes postcomercialización. Clasificación de órganos del sistema.**

**Frecuencia. Reacciones adversas.** Infecciones e infestaciones. **Frecuente:** Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis. **Poco frecuente:** Fungemia. **No conocida:** Diarrea asociada a *Clostridium difficile*\*\*. Trastornos de la sangre y del sistema linfático. **Frecuente:** Anemia. **Poco frecuente:** Trombocitemia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR). **Rara:** Tiempo de protrombina (TP) prolongado. Trastornos del sistema inmunológico. **No conocida:** Hipersensibilidad\*\* (notificaciones espontáneas aisladas) con síntomas que incluyen, entre otros: angioedema, erupción cutánea por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobulboso con afectación de la membrana mucosa y sensación de tumefacción orofaríngea. **No conocida:** Anafilaxis\*\*. **No conocida:** Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, respiración sibilante, pirexia, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto. Trastornos del metabolismo y de la nutrición. **Poco frecuente:** Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico. Trastornos psiquiátricos. **Frecuente:** Ansiedad, insomnio. Trastornos del sistema nervioso. **Frecuente:** Mareos, cefalea. **Poco frecuente:** Parestesia, trastornos del gusto, temblor. **No conocida:** Neuropatía periférica\*\* Trastornos del oído y del laberinto. **Poco frecuente:** Vértigo. Trastornos cardíacos. **Poco frecuente:** Taquicardia supraventricular, extrasístole. Trastornos vasculares. **Frecuente:** Hipertensión, hipotensión. **Poco frecuente:** Sofocos. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. **No conocida:** Neumonía eosinofílica\*\*, tos. Trastornos gastrointestinales. **Frecuente:** Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. **Poco frecuente:** Dispepsia, glositis. Trastornos hepatobiliares. **Frecuente:** Niveles anormales de la función hepática<sup>2</sup> (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)). **Rara:** Ictericia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. **Frecuente:** Exantema, prurito. **Poco frecuente:** Urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo **Frecuente:** Dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK)<sup>3</sup> **Poco frecuente:** Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, aumento de la lactato sérico deshidrogenasa (LDH). **No conocida:** Rabdomiolisis\*\* Trastornos renales y urinarios. **Poco frecuente:** Deterioro de la función renal, incluyendo fallo renal e insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica. Trastornos del aparato reproductor y de la mama. **Poco frecuente:** Vaginitis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. **Frecuente:** Reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, astenia. **Poco frecuente:** Fatiga, dolor \* Basado en los informes postcomercialización. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia, por lo que ésta se define como frecuencia no conocida. \*\*Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. <sup>1</sup>Aunque la incidencia exacta de neumonía eosinofílica asociada con daptomicina es desconocida, hasta la fecha la tasa de notificaciones espontáneas es muy baja ( $< 1/100.000$  pacientes). <sup>2</sup>En algunos casos de miopatía con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaron también valores de transaminasas elevados. Estos incrementos se encuentran posiblemente relacionados con los efectos sobre la musculatura esquelética. La mayoría de tales incrementos se correspondían con una toxicidad del grado 1-3 y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. <sup>3</sup>En aquellos casos en que se disponía de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiolisis se produjeron en pacientes que tenían deterioro de la función renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiolisis. Los datos de seguridad de la administración de daptomicina vía inyección intravenosa durante 2 minutos provienen de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos. En base a los resultados de estos estudios, los dos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa durante 2 minutos y la perfusión intravenosa durante 30 minutos, tienen un perfil similar de tolerancia y seguridad. No existe una diferencia relevante en cuanto a la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas. **Sobredosis.** En caso de sobredosis se recomienda terapia de soporte. La daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (aproximadamente un 15% de la dosis administrada se elimina en 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (aproximadamente un 11% de la dosis administrada se elimina en 48 horas). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Hidróxido de sodio.

**Incompatibilidades.** Cubicin no es ni física ni químicamente compatible con disoluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. **Periodo de validez** 3 años. Después de la reconstitución: La estabilidad física y química durante el uso de la solución reconstituida en el vial ha sido demostrada para 12 horas a 25°C y hasta un máximo de 48 horas a 2°C – 8°C. La estabilidad física y química de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25°C o 24 horas a 2°C – 8°C. Para la perfusión intravenosa durante 30 minutos, el tiempo combinado de conservación (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsas para perfusión; ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 24 horas a 2°C – 8°C). Para la inyección intravenosa durante 2 minutos, el tiempo de conservación de la solución reconstituida en el vial (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 48 horas a 2°C – 8°C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Este producto no contiene conservantes o agentes bacteriostáticos. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenaje durante el uso es responsabilidad del usuario y, normalmente, no debería ser superior a las 24 horas a 2°C – 8°C, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o reconstituido y diluido, ver sección Periodo de validez. **Naturaleza y contenido del envase.** Viales individuales de 10 ml de vidrio transparente tipo I con tapones de goma tipo I y precintos de aluminio con cápsula de cierre "flip-off" de plástico amarillo (para la dosis de 350 mg) o de plástico azul (para la dosis de 500 mg). Disponible en envases que contienen 1 vial o 5 viales. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos o como una inyección durante 2 minutos (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). La preparación de la solución para perfusión requiere una fase de dilución adicional, tal y como se describe a continuación. **Cubicin administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos.** Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se puede obtener una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para perfusión. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aseptica. 1. La cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. La solución reconstituida debe diluirse a continuación con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) (volumen típico de 50 ml). 6. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 7. Sustituir la aguja por una nueva para la perfusión intravenosa. 8. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 9. La solución reconstituida y diluida debe perfundirse vía intravenosa durante 30 minutos como se describe en la sección Posología y forma de administración. Los siguientes fármacos han demostrado ser compatibles cuando se añaden a soluciones para perfusión que contienen Cubicin: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaina. **Cubicin administrado como inyección intravenosa durante 2 minutos** No debe utilizarse agua para la reconstitución de Cubicin para inyección intravenosa. Cubicin debe reconstituirse únicamente con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se obtiene una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para inyección. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aseptica. 1. La cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 6. Sustituir la aguja por una nueva para la inyección intravenosa. 7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 8. La solución reconstituida debe inyectarse lentamente vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección Posología y forma de administración. Los viales de Cubicin son exclusivamente para uso único. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución (ver sección Periodo de validez). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited, Wemblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/05/328/001. EU/1/05/328/002. EU/1/05/328/003. EU/1/05/328/004. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19/enero/2006. Fecha de la última renovación: 19/enero/2011. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/2012. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Cubicin 350 mg (envase de 1 vial): PVL: 79,56 Euros y PVP (IVA): 124,20 Euros; Cubicin 500 mg (envase de 1 vial): PVL: 100,01 Euros y PVP (IVA): 151,76 Euros. Con receta médica. Especialidad Farmacéutica de Uso Hospitalario.



# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director  
J. Barberán López

Secretario de Redacción  
Luis Alou Cervera

## Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)  
F. Baquero Mochales (Madrid)  
E. Bouza Santiago (Madrid)  
J. A. García Rodríguez (Salamanca)  
M. Gobernado Serrano (Valencia)

J. Mensa Pueyo (Barcelona)  
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)  
J. Prieto Prieto (Madrid)  
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)  
A. Torres Martí (Barcelona)

## Consejo Editorial

G. Acuña (Chile)  
J. M. Aguado (Madrid)  
L. Aguilar (Madrid)  
J. I. Alós (Madrid)  
J. R. Azanza (Pamplona)  
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)  
A. Artero (Valencia)  
J. Campos (Madrid)  
F.J. Candel (Madrid)  
E. Cantón (Valencia)  
R. Cantón (Madrid)  
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)  
E. Carreras (Barcelona)  
M. Casal (Córdoba)  
J. Castillo (Zaragoza)  
J. J. Castón (Ciudad Real)  
R. Cisterna (Bilbao)  
J. Cobo Reinoso (Madrid)  
J. Cordero (Madrid)  
P. Courvalin (Francia)  
J. L. del Pozo (Navarra)  
R. De la Cámara (Madrid)  
M. De la Rosa (Granada)  
J. De la Torre (Córdoba)  
A. Delgado (Bilbao)  
A. Domínguez-Gil Hurlé (Salamanca)  
J. Eiros (Valladolid)  
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)  
C. Fariñas (Santander)

S. M. Finegold (Estados Unidos)  
J. Fortún (Madrid)  
X. Garau (Barcelona)  
S. García de Lomas (Valencia)  
E. García Sánchez (Salamanca)  
I. García García (Salamanca)  
J. García Rodríguez (Madrid)  
J. E. García Sánchez (Salamanca)  
E. García Vázquez (Murcia)  
H. Giamarellou (Grecia)  
J. L. Gómez Garcés (Madrid)  
A. C. Gómez García (Badajoz)  
J. Gómez Gómez (Murcia)  
M. L. Gómez-Lus (Madrid)  
J. González del Castillo (Madrid)  
F. González Romo (Madrid)  
S. Gorbach (Estados Unidos)  
E. Gotuzzo (Perú)  
J. J. Granizo (Madrid)  
S. Grau (Barcelona)  
F. Gudiol (Barcelona)  
X. Guirao (Barcelona)  
N. Gutierrez Zufiaurre (Salamanca)  
J. Hernández Quero (Granada)  
J. Honorato (Pamplona)  
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)  
R. Isturiz (Venezuela)  
J. Kosmidis (Grecia)

H. Lecour (Portugal)  
C. León (Sevilla)  
J. Liñares (Barcelona)  
P. Linares (La Coruña)  
E. García Sánchez (Madrid)  
J. E. Losa García (Madrid)  
J. R. Maestre Vera (Madrid)  
A. M. Martín Sánchez (Las Palmas)  
L. Martínez Martínez (Santander)  
E. Maseda (Madrid)  
T. Mazzei (Italia)  
M. A. Menéndez (Madrid)  
R. Menéndez (Valencia)  
R. Meyer (Estados Unidos)  
P. Muñoz (Madrid)  
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)  
A. Navarro (Madrid)  
V. Navarro (Alicante)  
R. Negroni (Argentina)  
C. E. Nord (Suecia)  
A. Novelli (Italia)  
V. Olmo (Las Palmas)  
A. Orero (Madrid)  
R. Ortiz de Lejarazu (Valladolid)  
J. A. Oteo (Logroño)  
E. Palencia Herrejón (Madrid)  
J. Parra (Granada)  
A. Pascual Hernández (Sevilla)  
J. Pasquau (Sevilla)  
J. Pemán (Valencia)

C. Pérez Giraldo (Badajoz)  
J. E. Perea (Sevilla)  
B. Pérez-Gorricho (Madrid)  
A. Ramos (Madrid)  
C. Ramírez Ronda (Estados Unidos)  
J. Reina (Palma de Mallorca)  
M. A. Ripoll (Ávila)  
E. Rodríguez Noriega (México)  
J. L. Rodríguez Tudela (Madrid)  
M. C. Rubio Calvo (Zaragoza)  
J. Sabbaj (Guatemala)  
M. Sabriá (Barcelona)  
M. Salavert (Valencia)  
B. Sánchez Artola (Madrid)  
J. I. Santos (México)  
M. A. Sanz (Valencia)  
R. Segovia (Murcia)  
R. Serrano (Madrid)  
P. M. Shah (Alemania)  
A. Soriano (Barcelona)  
A. Tomasz (Estados Unidos)  
J. R. Toral Revuelta (Madrid)  
C. Vallejo (Oviedo)  
K. Ueno (Japón)  
J. Vila (Barcelona)

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Cubicin 350 mg polvo para solución inyectable o para perfusión. Cubicin 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 350 / 500 mg de daptomicina. 1 ml contiene 50 mg de daptomicina tras su reconstitución con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución inyectable o para perfusión. Polvo liofilizado de color amarillo pálido a marrón claro. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Cubicin está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPB), Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibacterianos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, que debe estar basada en el asesoramiento de un experto. Ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo". Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con IPPB. La daptomicina es activa contra las bacterias gram-positivas solamente. En el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o ciertos tipos de bacterias anaerobias, Cubicin debe ser administrado simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados. Deben tomarse en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. **Posología y forma de administración.** Los ensayos clínicos en pacientes utilizan la perfusión de daptomicina durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina como una inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración únicamente se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se compara con la misma dosis administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética y perfil de seguridad de daptomicina (ver también sección "Reacciones adversas"). **Posología.** IPPB: sin bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 4 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección. IPPB: con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. Endocarditis infecciosa del lado derecho o sospechada debido a *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles. Cubicin se administra vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones"). Cubicin no debe utilizarse más frecuentemente que una vez al día. **Insuficiencia renal.** La daptomicina se elimina principalmente a través del riñón. Debido a la experiencia clínica limitada (ver a continuación tabla y pie de tabla), Cubicin debe utilizarse en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $CL_C < 80$  ml/min) únicamente cuando se considere que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Debe monitorizarse estrechamente la respuesta al tratamiento, la función renal y los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) en todos los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (ver también sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal según indicación y aclaramiento de creatinina:

Indicación de uso	Aclaramiento de creatinina	Recomendación de dosis	Comentarios
IPPB sin bacteriemia por <i>S. aureus</i>	$\geq 30$ ml/min	4 mg/kg una vez al día	-
	$< 30$ ml/min	4 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)
EID o IPPB asociadas con bacteriemia por <i>S. aureus</i>	$\geq 30$ ml/min	6 mg/kg una vez al día	-
	$< 30$ ml/min	6 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)

(1) La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). (2) El mismo ajuste de dosis, el cual está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, Cubicin debe ser administrado tras haber completado la diálisis en los días de diálisis.

**Insuficiencia hepática.** No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra Cubicin a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Pacientes de edad avanzada.** En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con insuficiencia renal grave (ver arriba y la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en pacientes > 65 años son limitados y la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Niños y adolescentes.** Cubicin no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Forma de administración.** Cubicin se administra vía perfusión intravenosa (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") durante un período de 20 minutos o vía inyección intravenosa (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") durante un período de 2 minutos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Si tras el inicio del tratamiento con Cubicin se identifica un foco de infección que no sea IPPB o EID, debe considerarse la instauración de un tratamiento antibiótico alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(s) presente(s). Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con Cubicin. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada. Ha quedado demostrado en los ensayos clínicos que Cubicin no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. Los datos clínicos sobre el uso de Cubicin en el tratamiento de la EID debida a *Staphylococcus aureus* se limitan a 19 pacientes. No se ha demostrado la eficacia de Cubicin en pacientes con infecciones en la válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*. Los pacientes con infecciones profundas establecidas deben someterse sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (p.ej, desbridamiento, extracción de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula). No existe evidencia suficiente para poder determinar la posible eficacia clínica de Cubicin en infecciones causadas por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Además, no se han identificado los puntos psicológicos de daptomicina apropiados para el tratamiento de infecciones enterococales, o con *S. pneumoniae*. Se han notificado fracasos con daptomicina en el tratamiento de infecciones causadas por enterococos que estuvieron acompañadas principalmente por bacteriemia. En algunos casos, este fracaso terapéutico estuvo asociado con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina. El uso de antibióticos puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreenfrentación durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas. Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con Cubicin. Si se confirma o sospecha la DADC, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Cubicin e instaurar una terapia adecuada según está indicado clínicamente. Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de la tromboplastina recombinante (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Creolina (fosfolípasa y miofilia).** Durante la terapia con Cubicin se han observado incrementos de los niveles de la creatina fosfoquinasa en el plasma (CPK, isoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miostitis, mioglobinemia y rabdomiolisis (ver también las secciones "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Reacciones adversas") durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5x el Límite Superior de la Normal (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cubicin (1,9%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda que: 1. La CPK en el plasma debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia. 2. La CPK se debe medir más frecuentemente (al menos las dos primeras semanas de tratamiento, cada 2-3 días p.ej.) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miofagia. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min, ver también sección "Posología y forma de administración"), incluyendo aquellos con hemodiálisis o CAPD, y pacientes que están tomando otros medicamentos con asociación conocida con miofagia (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y clozapina). 3. En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina y, en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más frecuentemente de una vez por semana. 4. No debe administrarse Cubicin a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miofagia, o no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo. 5. Los pacientes deben ser monitorizados regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miofagia. 6. Deben monitorizarse los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de Cubicin si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal. **Neuropatía periférica.** Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con Cubicin deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver sección "Reacciones adversas"). **Insuficiencia renal.** Se han observado casos de insuficiencia renal durante el tratamiento con Cubicin. La insuficiencia renal grave puede también, por sí misma, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miofagia (ver arriba). Se necesita ajustar la dosis en pacientes cuyo aclaramiento de la creatinina sea  $< 30$  ml/min (ver sección "Posología y forma de administración"). La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. Cubicin solo debe usarse en tales pacientes si se considera que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Se recomienda precaución cuando se administre Cubicin a pacientes que padezcan ya algún grado de insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina  $< 80$  ml/min) antes del inicio de la terapia con Cubicin. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal. Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Obesidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC)  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> pero con un aclaramiento de la creatinina  $> 70$  ml/min, el AUC<sub>0-24</sub> (área bajo la curva) de la daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Cubicin con aztreonam, tobramicina, warfarina y probenecida. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecida, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vio significativamente alterada por aztreonam. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta utilizando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administra conjuntamente con tobramicina. La experiencia con la administración concomitante de Cubicin y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Cubicin. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miofagia (p.ej, inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK así como de rabdomiolisis, en pacientes que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que Cubicin. Se recomienda la interrupción, siempre que sea posible, de la administración de otros medicamentos asociados a miofagia durante el tratamiento con Cubicin, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben ser medidos más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miofagia. Ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas". La daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debido a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal. Durante la farmacovigilancia post-comercialización se han notificado casos de interferencia entre la daptomicina y determinados reactivos usados en algunas ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interferencia causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores del TP e INR en pacientes que usan daptomicina, debe pensarse en una posible interacción *in vitro* en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o de la INR en un momento en el cual las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas. **Embarazo y lactancia.** No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a la daptomicina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Cubicin no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea claramente necesario, es decir, solamente si los beneficios potenciales superan los riesgos. En un estudio de un único caso, Cubicin se administró diariamente durante 28 días a una madre lactante a una dosis de 500 mg/día, y se recogieron muestras de leche de la paciente durante un período de 24 horas en el día 27. La concentración medida más elevada de daptomicina en la leche fue de 0,045 µg/ml, la cual es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que no se obtenga una mayor experiencia, se debe interrumpir la lactancia cuando Cubicin se administra a madres lactantes. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando las reacciones adversas observadas, se considera poco probable que Cubicin produzca efecto alguno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** En los ensayos clínicos, 2.011 sujetos recibieron Cubicin. En estos ensayos, 1.221 sujetos recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de los cuales 1.108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 sujetos recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de los cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. Se notificaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posibles, probables o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con Cubicin y comparador. Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento, clasificadas en intervalos de frecuencias definidos como: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes postcomercialización:** Infecciones e infecciones. Frecuentes: Infecciones locales; infección del tracto urinario; candidiasis. Poco frecuente: Fungemia. No conocida: Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Frecuentes: Anemia. Poco frecuente: Trombocitemia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR). Rara: Tiempo de protrombina (TP) prolongado. **Trastornos del sistema inmunológico.** No conocida: Hipersensibilidad (notificaciones espontáneas aisladas) con síntomas que incluyen, entre otros: eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobulboso con afectación de la membrana mucosa y asociación de tumefacción orofaríngea. No conocida: Anafilaxis. No conocida: Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, hipertensión sistólica, parestia, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Poco frecuente: Disminución del apetito, hipergucemia, desequilibrio electrolítico. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: Ansiedad, insomnio. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: Mareos, cefalea. Poco frecuente: Parestesia, trastornos del gusto, tremor. No conocida: Neuropatía periférica. **Trastornos del oído y del laberinto.** Poco frecuente: Vertigo. **Trastornos cardíacos.** Poco frecuente: Taquicardia supraventricular, extrasístole. **Trastornos vasculares.** Frecuentes: Hipertensión, hipotensión. Poco frecuente: Sofocos. **Trastornos gastrointestinales.** Frecuentes: Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, constipación, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. Poco frecuente: Dispepsia, glositis. **Trastornos hepatobiliares.** Frecuentes: Niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)). Rara: Ictericia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes: Exantema, prurito. Poco frecuente: Urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Frecuentes: Dolor del miembro, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK). Poco frecuente: Miostitis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, aumento de la lactato sérico deshidrogenasa (LDH). No conocida: Rabdomiolisis\*. **Trastornos renales y urinarios.** Poco frecuente: Insuficiencia renal, incluyendo alteración renal y fallo renal, aumento de la creatinina sérica. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuente: Vaginitis. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Frecuentes: Reacciones en el lugar de la inyección, prurito, astenia. Poco frecuente: Fatiga, dolor.

\*Basado en los informes postcomercialización. Debido a que estos informes provienen de una población de tamaño incierto y están sujetos a factores de confusión, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. En algunos casos de miofagia con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaron también valores de transaminasas elevadas. Estos incrementos se encuentran positivamente relacionados con los efectos sobre la musculatura esquelética. La mayoría de tales incrementos se correspondían con una toxicidad del grado 1-3 y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. En aquellos casos en que se dispone de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiolisis se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiolisis. Los datos de seguridad de la administración de daptomicina vía inyección intravenosa durante 2 minutos provienen de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos. En base a los resultados de estos estudios, los dos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa durante 2 minutos y la perfusión intravenosa durante 30 minutos, tienen un perfil similar de tolerancia y seguridad. No existe una diferencia relevante en cuanto a la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas.

**Sobredosis.** En caso de sobredosis se recomienda terapia de soporte. La daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (aproximadamente un 15% de la dosis administrada se elimina en 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (aproximadamente un 11% de la dosis administrada se elimina en 48 horas). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Hidróxido de sodio. **Incompatibilidades.** Cubicin no es física ni químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones". **Período de validez.** 3 años. Después de la reconstitución: La estabilidad física y química durante el uso de la solución reconstituida en el vial ha sido demostrada para 12 horas a 25°C y hasta un máximo de 48 horas a 2°C - 8°C. La estabilidad física y química de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25°C o 24 horas a 2°C - 8°C. Para la perfusión intravenosa durante 30 minutos, el tiempo combinado de conservación (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsas para perfusión; ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 24 horas a 2°C - 8°C). Para la inyección intravenosa durante 2 minutos, el tiempo de conservación de la solución reconstituida en el vial (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 48 horas a 2°C - 8°C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Este producto no contiene conservantes o agentes bacteriostáticos. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenaje durante el uso es responsabilidad del usuario y, normalmente, no debería ser superior a las 24 horas a 2°C - 8°C, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o reconstituido y diluido, ver sección "Período de validez". **Naturaleza y contenido del envase.** Viales individuales de 10 ml de vidrio transparente tipo I con tapones de goma tipo I y premitos de aluminio con capsula de cierre "flip-off" de plástico amarillo (para la dosis de 350 mg) o de plástico azul (para la dosis de 500 mg). Disponible en envases que contienen 1 vial. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos o como una inyección durante 2 minutos (ver sección "Posología y forma de administración"). La preparación de la solución para perfusión requiere una fase de dilución adicional, tal y como se describe a continuación. **Cubicin administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos.** Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se puede obtener una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para perfusión. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aséptica. 1. La capsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empaque completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agaritar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. El vial reconstituido debe diluirse a continuación con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) (volumen tipo 50 ml). 6. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 7. Sustituir la aguja por una nueva para la perfusión intravenosa. 8. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 9. La solución reconstituida y diluida debe perfundirse vía intravenosa durante 30 minutos como se describe en la sección "Posología y forma de administración". Los siguientes fármacos han demostrado ser compatibles cuando se añaden a soluciones para perfusión que contienen Cubicin: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacilo, dopamina, heparina y lidocaina. **Cubicin administrado como inyección intravenosa durante 2 minutos.** No debe utilizarse agua para la reconstitución de Cubicin para inyección intravenosa. Cubicin debe reconstituirse únicamente con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se obtiene una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para inyección. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aséptica. 1. La capsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empaque completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agaritar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 6. Sustituir la aguja por una nueva para la inyección intravenosa. 7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 8. La solución reconstituida debe inyectarse lentamente vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección "Posología y forma de administración". Los viales de Cubicin son exclusivamente para uso único. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución (ver sección "Período de validez"). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/05/326/001, EU/1/05/326/002. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 19/enero/2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2010. **PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Cubicin 350 mg (envase de 1 vial): PVL: 79,56 Euros y PVP (IVA): 124,20 Euros; Cubicin 500 mg (envase de 1 vial): PVL: 100,01 Euros y PVP (IVA): 151,76 Euros. Con receta médica. Especialidad Farmacéutica de Uso Hospitalario.

---

## Sumario

---



# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 27  
Número 1  
Marzo 2014

---

Revisiones	<b>Indicaciones clínicas de la monitorización de azoles de uso sistémico. Hacia la optimización del tratamiento de la infección fúngica</b> Emilio Cendejas-Bueno, Manuel Cuenca-Estrella, Alicia Gómez-López	1
Originales	<b>Sensibilidad a antifúngicos de especies de <i>Scopulariopsis</i> de origen clínico</b> Valle Otero, Lidia García-Agudo, Inmaculada Guerrero, Pilar Aznar, Pedro García-Martos, Manuel Rodríguez-Iglesias	17
	<b>Estudio microbiológico de los casos de endoftalmitis infecciosa con cultivo positivo en un periodo de 13 años</b> María Ángeles Asencio, María Huertas, Rafael Carranza, José María Tenías, Javier Celis, Fernando González-del Valle	22
	<b>Prescripción de antibióticos y cambios en las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Segovia (2007-2011)</b> Sonia Miguélez-Ferreiro, Elena Moreno-Sánchez, María Gutiérrez-de Antonio, Susana Hernando-Real	28
	<b>Utilización de la Historia Digital de Salud y la aplicación "WebMovil" corporativa en la gestión de la comunicación de resultados críticos de Microbiología, en el ámbito de Atención Primaria de un Área Sanitaria</b> Antonio Francisco Guzmán-González, Federico Navajas- Luque, José de la Torre-Fernández	36
	<b>Evaluación del antígeno galactomanano y la PCR en tiempo real de <i>Aspergillus</i> para el diagnóstico de aspergilosis invasiva</b> Mercedes Chanzá, M <sup>a</sup> Teresa Fraile, Concepción Gimeno, M <sup>a</sup> Dolores Ocete	43
	<b>Asesoramiento antibiótico en pacientes tras estancia en cuidados intensivos</b> Antonio Ramos, Laura Benítez-Gutierrez, Angel Asencio, Belén Ruiz-Antorán, Carlos Folguera, Isabel Sánchez-Romero, Elena Muñoz	46
	<b>Rápida adquisición de resistencia <i>in vitro</i> al ertapenem en <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido</b> Hugo E. Villar, Mónica B Jugo, Matías Visser, Mariana Hidalgo, Gabriel Hidalgo, Gustavo Cesar Maccallini	51
<b>Infección invasiva por <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. tropicalis</i> en la UCI pediátrica: características clínicas, pronóstico y mortalidad</b> Iolanda Jordan, Lluïsa Hernandez, Mónica Balaguer, José-Domingo López-Castilla, Lidia Casanueva, Cristina Shuffelman, María-Angeles García-Teresa, Juan-Carlos de Carlos, Paloma Anguita, Lorenzo Aguilar, on behalf of the ERICAP study group	56	
Cartas al Director	<b>Osteomielitis externa y mediastinitis por <i>Fusobacterium necrophorum</i></b> Belén Saavedra-Cervera, Paloma Merino-Amador, Lucía M Collado, Juan José Picazo, Florentino Hernando, Ana María Gómez	63
	<b>Meningitis por <i>Streptococcus salivarius</i></b> Patricia Falomir, Juan S. Frasset-Artés, Carmen Pérez-Bellés, Jose Luis López-Hontangas	65
	<b>Absceso suburetral en mujer joven</b> M <sup>a</sup> José Zamora-López, Patricia Álvarez-García, Jesús Martínez-López, Marta García-Campello	67

---

---

## Sumario

---



---

**Documento  
de Consenso**

**Guía de manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano**  
Juan González -Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez, Pedro Llinares, Rosario Menéndez,  
Abel Mujal, Enrique Navas, José Barberán

**69**

---

---

## Contents

---



# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 27  
Number 1  
March 2014

---

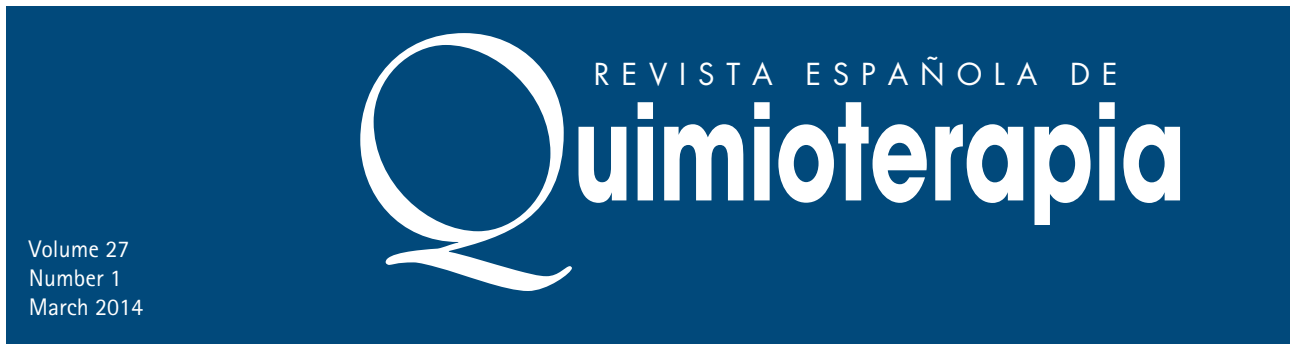
Reviews	<b>Clinical indications for therapeutic drug monitoring of antifungal agents. In the way for optimizing the treatment of fungal infection</b> Emilio Cendejas-Bueno, Manuel Cuenca-Estrella, Alicia Gómez-López	1
Originals	<b>Antifungal susceptibility of clinical isolates of <i>Scopulariopsis</i> species</b> Valle Otero, Lidia García-Agudo, Inmaculada Guerrero, Pilar Aznar, Pedro García-Martos, Manuel Rodríguez-Iglesias	17
	<b>Microbiological study of infectious endophthalmitis with positive culture within a 13 year-period</b> María Ángeles Asencio, María Huertas, Rafael Carranza, José María Tenías, Javier Celis, Fernando González-del Valle	22
	<b>Antibiotic prescribing and changes in antimicrobial resistances in the health area of Segovia (Spain) during the period between 2007 and 2011</b> Sonia Miguélez-Ferreiro, Elena Moreno-Sánchez, María Gutiérrez-de Antonio, Susana Hernando-Real	28
	<b>Use of Digital Health Records and "WebMovil" corporate service in the communication management of critical results of Microbiology, in the context of a primary health care area</b> Antonio Francisco Guzmán-González, Federico Navajas- Luque, José de la Torre-Fernández	36
	<b>Evaluation of galactomannan antigen and <i>Aspergillus</i> real time PCR for diagnosis of invasive aspergillosis</b> Mercedes Chanzá, M <sup>a</sup> Teresa Fraile, Concepción Gimeno, M <sup>a</sup> Dolores Ocete	43
	<b>Antimicrobial stewardship in patients recently transferred to a ward from the ICU</b> Antonio Ramos, Laura Benítez-Gutierrez, Angel Asencio, Belén Ruiz-Antorán, Carlos Folguera, Isabel Sánchez-Romero, Elena Muñoz	46
	<b>In vitro emergence of ertapenem resistance in <i>Escherichia coli</i> producing extended-spectrum <math>\beta</math>-lactamase</b> Hugo E. Villar, Mónica B Jugo, Matías Visser, Mariana Hidalgo, Gabriel Hidalgo, Gustavo Cesar Maccallini	51
	<b><i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i> and <i>C. tropicalis</i> invasive infections in the PICU: clinical features, prognosis and mortality</b> Iolanda Jordan, Lluïsa Hernandez, Mónica Balaguer, José-Domingo López-Castilla, Lidia Casanueva, Cristina Shuffelman, María-Angeles García-Teresa, Juan-Carlos de Carlos, Paloma Anguita, Lorenzo Aguilar, on behalf of the ERICAP study group	56
Letters to the editor	<b>Sternal osteomyelitis and mediastinitis due to <i>Fusobacterium necrophorum</i></b> Belén Saavedra-Cervera, Paloma Merino-Amador, Lucía M Collado, Juan José Picazo, Florentino Hernando, Ana María Gómez	63
	<b>Meningitis caused by <i>Streptococcus salivarius</i></b> Patricia Falomir, Juan S. Frasset- Artés, Carmen Pérez-Bellés, Jose Luis López-Hontangas	65

---

---

## Contents

---



---

<b>Letters to the editor</b>	<b>Suburethral abscess in young woman</b> M <sup>a</sup> José Zamora-López, Patricia Álvarez-García, Jesús Martínez-López, Marta García-Campello	<b>67</b>
<b>Consensus Document</b>	<b>Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient</b> Juan González-Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez, Pedro Llinares, Rosario Menéndez, Abel Mujal, Enrique Navas, José Barberán	<b>69</b>

---

## Revisión

Emilio Cendejas-Bueno  
Manuel Cuenca-Estrella  
Alicia Gómez-López

# Indicaciones clínicas de la monitorización de azoles de uso sistémico. Hacia la optimización del tratamiento de la infección fúngica

Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

## RESUMEN

La monitorización de fármacos se ha consolidado en los últimos años como una herramienta útil, y en algunos casos esencial, en el manejo de las enfermedades infecciosas. En las infecciones fúngicas, la posibilidad de monitorizar las concentraciones sanguíneas de los antifúngicos ha supuesto un valor añadido en el manejo de esta patología infecciosa. Las especiales características farmacocinéticas de estos fármacos y de sus formulaciones dificultan el correcto empleo que asegure su eficacia y minimice su toxicidad. La monitorización de las concentraciones plasmáticas puede mejorar la utilización de estos agentes antiinfecciosos, así como facilitar el manejo de las interacciones medicamentosas, la patología y los efectos adversos teniendo como consecuencia un ahorro en costes derivados de tratamientos y dosificaciones inadecuadas. En esta revisión se evalúa el papel de la monitorización clínica de los antifúngicos que están actualmente disponibles en la práctica clínica, con una dedicación casi exclusiva a los compuestos azólicos.

**Palabras clave:** concentraciones plasmáticas; Voriconazol; Itraconazol; Posaconazol

## Clinical indications for therapeutic drug monitoring of antifungal agents. In the way for optimizing the treatment of fungal infection

### SUMMARY

Therapeutic drug monitoring as a tool in the management of infectious diseases has been introduced in therapy with anti-infective agents for years. Nowadays, it has taken importance in the management of fungal diseases due to the appearance

of new antifungal drugs such as new-generation azoles. These azoles have pharmacokinetic characteristics that hinder a proper use to ensure efficacy and minimize toxicity. Monitoring of serum concentrations may help in the better use of these anti-infective agents, as well as in a better management of drug interactions, infectious disease and adverse effects. It has resulted in saving costs of treatment and in avoiding inadequate dosages. This review will attempt to clarify the role of the antifungal agents Therapeutic Drug Monitoring, highlighting the role of azole compounds.

**Keywords:** serum concentrations; Voriconazole; Posaconazole; Itraconazole

## INTRODUCCIÓN

La individualización de la terapia mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas (monitorización) implica la mejora de la respuesta al tratamiento, la prevención de las reacciones adversas, el mejor manejo de las interacciones medicamentosas y en consecuencia un ahorro en costes derivados de tratamientos y dosificaciones inadecuados. El objetivo de la monitorización es, por tanto, aumentar la probabilidad de éxito terapéutico minimizando la toxicidad.

Los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos en las diferentes poblaciones de pacientes tratan de definir la relación entre la dosis administrada y el éxito o fracaso de una terapia, con el objetivo de definir un parámetro sencillo que ayude a predecir el pronóstico terapéutico.

En términos generales, las principales indicaciones para la monitorización de un fármaco se describen a continuación: relaciones dosis-respuesta y dosis-toxicidad clínicamente relevantes; manejo de fármacos con un estrecho margen terapéutico; predicción de interacciones farmacológicas; manejo de infecciones en lugares con acceso complejo para el fármaco; administración a poblaciones con características especiales como por ejemplo son niños o neonatos; control del grado de cumplimiento de la medicación; necesidad de cambio de dosificación o de vía de administración; fallo terapéutico y/o pronóstico desfavorable de la enfermedad.

En los últimos años, se ha producido un importante au-

Correspondencia:  
Alicia Gómez-López  
Ctra Majadahonda-Pozuelo Km 2. 28220 Majadahonda (Madrid), España.  
Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III,  
Teléfono: + 34-91-8223661.  
Fax: + 34-91-5097966.  
E-mail: aliciagl@isci.ii.es

mento del número de fármacos disponibles para el tratamiento de infección fúngica con la aprobación y comercialización de nuevas moléculas. A pesar de ello, esta patología continúa siendo un problema médico de gran importancia debido a la elevada mortalidad/morbilidad asociada en algunos grupos de pacientes inmunodeprimidos y, en menor medida, en individuos inmunocompetentes<sup>1</sup>. Son varios los factores que condicionan la evolución de los pacientes con estas infecciones como son el estado inmunológico, las características del patógeno (principalmente la susceptibilidad a los antifúngicos), el tiempo transcurrido desde el establecimiento de la infección hasta el diagnóstico, así como el uso efectivo y seguro del fármaco. Los antifúngicos del grupo de los triazoles se han convertido en fármacos de primera línea para el tratamiento y profilaxis de muchas micosis sistémicas. Este grupo muestra las siguientes peculiaridades farmacocinéticas:

1) relación no lineal entre la dosis administrada y la concentración detectada en sangre, como ocurre en los casos particulares de voriconazol e itraconazol<sup>2</sup>.

2) irregularidades en la absorción, interacciones con alimentos, así como saturación de los mecanismos de absorción, en especial itraconazol y posaconazol<sup>3-6</sup>.

3) importantes interacciones farmacológicas con otras medicaciones concomitantes, sobre todo en los casos de itraconazol, voriconazol, fluconazol y en menor medida posaconazol.

Estas peculiaridades farmacocinéticas hacen que estos agentes sean firmes candidatos a la monitorización terapéutica.

Por el contrario, los datos farmacocinéticos poblacionales disponibles para polienos y equinocandinas demuestran relaciones dosis exposición predecibles, y en el caso particular de anfotericina B, la eficacia clínica y la toxicidad parecen estar relacionadas con la formulación utilizada, con la patología de base de la población estudiada y con el agente patógeno causante de la infección, y en menor medida con las concentraciones plasmáticas. Respecto a las equinocandinas, no hay datos suficientes actualmente que otorguen un papel fundamental a su monitorización<sup>7</sup>. Por lo tanto, ambos grupos de antifúngicos no cumplen con los criterios que justifiquen su monitorización.

De manera general para los azoles, la concentración en el valle una vez alcanzado el estado estacionario, definida como aquella que se obtiene en el momento justo antes de la administración de la siguiente dosis, se ha establecido como la concentración guía para la toma de decisiones. Esta concentración proporciona información no solo relativa al proceso de eliminación, sino también acerca de los procesos de absorción y distribución, y por ello contribuye de manera significativa a estimar el área bajo la curva (ABC) relacionada con la respuesta terapéutica<sup>1</sup>. En diversos estudios esta relación ha sido cuantificada mediante complejos modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos y software específicos que ayudan a predecir la respuesta en función del valor de ciertos parámetros<sup>8,9</sup>.

El objetivo de esta revisión es recopilar los datos recientemente publicados acerca de la monitorización de antifúngicos, en especial de antifúngicos azólicos, presentar estudios que describan relaciones entre las concentraciones séricas, toxicidad y eficacia, revisar las tecnologías y metodologías descritas en la literatura para la monitorización de esta familia de antifúngicos, así como la aplicabilidad clínica.

## FUENTES

Se procedió a realizar una búsqueda en Pubmed introduciendo las palabras "voriconazole", "itraconazole", "posaconazole", "echinocandins", "amphotericin B" "fluconazole", "antifungal drug monitoring", "therapeutic drug monitoring", "chromatographic methods" and antifungal serum levels. Así mismo también se combinaron estas palabras para ampliar y mejorar las características de la búsqueda. Se incluyeron como criterios de búsqueda revisiones, artículos originales y estudios clínicos.

## MÉTODOS DISPONIBLES PARA MONITORIZACIÓN DE AZOLES. VENTAJAS E INCONVENIENTES

Se han descrito gran variedad de métodos para la monitorización de azoles en muestras biológicas humanas, siendo las muestras de suero y plasma las preferentes para realizar estas determinaciones. La mayoría de estos métodos son cromatográficos (cromatografía líquida de alta eficacia o HPLC, con pequeñas diferencias relacionadas con el sistema de detección, ultravioleta-visible (UV), espectrometría de masas (MS) o fluorescencia) o bien microbiológicos (también descritos en la literatura como bioensayos). Los más frecuentes en la literatura son los métodos HPLC/UV y LC/MS, con una serie de ventajas y de inconvenientes que son expuestos a continuación.

**Métodos cromatográficos:** son los más comúnmente utilizados ya que proporcionan alta sensibilidad y especificidad, rapidez de análisis y tiempo de respuesta (una muestra puede evaluarse en horas desde su recepción en el laboratorio). Permiten cuantificar los diferentes compuestos así como sus metabolitos en aquellos casos en los que su determinación pueda tener utilidad clínica. Como desventajas destacar que requieren de equipos de elevado coste (especialmente los equipos LC/MS) y de difícil adquisición por aquellos laboratorios con recursos limitados, siendo más propios de centros de referencia y de investigación. Esto hace que el tiempo de respuesta, considerado desde el momento en el que se decide la monitorización hasta que se recibe un resultado desde el centro de referencia, pueda ser demasiado largo y los resultados no tengan la utilidad clínica esperada.

**Métodos microbiológicos:** son métodos de implantación sencilla y precio asequible especialmente para aquellos laboratorios de microbiología con menos recursos económicos. Sin embargo son métodos menos sensibles, precisos y exactos que los cromatográficos, pueden dar lugar a resultados confusos cuando el paciente está sometido a terapia antifúngica com-



**Tabla 1** Resumen de la metodología disponible descrita y referida en la literatura para fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol.

Métodos	Ventajas	Desventajas	Referencias			
			Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Cromatográficos (HPLC, LC/MS-MS)	HPLC	Equipos caros, mantenimiento y personal especializado. Tiempo de respuesta condicionado a la recepción y centralización de las muestras en centros de referencia.	10-18	14, 19-32	14, 33-40	14, 33, 35, 41-44
	LC/MS		13, 45-48	45, 49	50-53	45, 50, 54-57
Microbiológicos (bioensayos)	Más baratos. Emisión en 24 horas del resultado (tiempo mínimo de lectura e incubación).	Menos sensible, resultados confusos en terapia combinada, necesidad de validación cruzada.	58-60	61-65	40, 66, 67	68, 69

binada, y debe realizarse una validación cruzada con métodos cromatográficos para asegurar su validez. Hay que recordar que estos métodos no detectan el antifúngico, sino que miden su actividad biológica, por lo que cualquier compuesto presente en la muestra biológica evaluada que tenga actividad antifúngica puede dar lugar a resultados equívocos.

En la tabla 1 se exponen las metodologías, sus ventajas e inconvenientes, así como un resumen de los métodos publicados para cada antifúngico hasta la fecha.

## FLUCONAZOL

Fluconazol pertenece al grupo de los antifúngicos triazólicos y debido a su perfil de seguridad y amplio espectro de actividad es uno de los azoles más utilizados, aunque sólo es activo frente a levaduras<sup>70</sup>. Está disponible tanto en formulación intravenosa como en formulaciones orales, tiene una excelente biodisponibilidad, baja unión a proteínas plasmáticas (11-12%) y una amplia distribución en tejidos. La concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el ABC no se ven influenciados por su administración junto con alimentos y el estado estacionario se alcanza entre los días 5 y 10 tras la administración. Se elimina en un 80% por la orina de forma inalterada, mientras que aproximadamente el 11% lo hace en forma de metabolitos. Además, muestra una farmacocinética lineal cuando se administran dosis comprendidas entre 50 y 800 mg/día<sup>71,72</sup>, que puede alterarse en situaciones de disfunción renal, detectándose en estos casos una relación inversamente proporcional entre aclaramiento de creatinina y tiempo de vida media del fármaco.

Se ha definido una relación lineal entre la dosis y el ABC, tanto en humanos como en modelos animales, de manera que el ABC es fácilmente predecible según la dosis de fluconazol administrada<sup>73</sup>. En estudios de candidiasis tratadas con fluconazol, el parámetro farmacocinético que mejor se ha relacionado con respuesta terapéutica es el cociente entre ABC y la

CMI (concentración mínima inhibitoria)<sup>74</sup>. Esta relación se ha estimado en valores comprendidos entre 25 y 100 para la obtención de resultados clínicos favorables, por lo que conociendo la CMI del microorganismo responsable de la infección podía establecerse la dosis más adecuada para la eficacia terapéutica. Se propuso un valor de 25 para este cociente si se usa la metodología CLSI para la determinación de la CMI<sup>75</sup>, o un valor de al menos 100 si se usa la metodología EUCAST<sup>76</sup>.

Fluconazol es bien tolerado a dosis altas y las reacciones adversas como alteraciones de la función hepática, náuseas, vómitos, eritema multiforme y convulsiones, se observan en pacientes tratados con estas dosis, aunque no se ha establecido una relación directa entre estas y la probabilidad de toxicidad.

La monitorización está indicada solo en ciertos grupos como pacientes pediátricos, con disfunción renal y/o en diálisis, grandes quemados y pacientes con infecciones en lugares de difícil acceso para el fármaco como pueden ser las infecciones del sistema nervioso central o infecciones oculares. Es una herramienta complementaria que puede ayudar en el manejo de estos pacientes y podría contribuir a una mejora de la respuesta. La monitorización rutinaria no es necesaria debido a su farmacocinética favorable y al amplio índice terapéutico<sup>1</sup>. En cualquier caso, pocos trabajos permiten establecer valores guía con suficientes evidencias. Se recomienda alcanzar concentraciones efectivas de fluconazol en la práctica clínica de 7-8 mg/L para infecciones por *Candida* y de 15-20 mg/L para infecciones graves<sup>77</sup>. Estas concentraciones no se alcanzan fácilmente en pacientes quemados por sus especiales características hemodinámicas y, por lo tanto, la monitorización en estos casos sería útil cuando el tiempo de tratamiento sea prolongado para mantener la eficacia clínica, ya que se espera gran variabilidad en los niveles plasmáticos de estos pacientes<sup>78</sup>.

Por último, los métodos analíticos descritos tienen una exactitud y precisión aceptables (tabla 1).

**Tabla 2** Principales interacciones farmacológicas de itraconazol, voriconazol y posaconazol. Recomendaciones.

Fármaco	Fármacos que reducen los niveles de antifúngico	Fármacos que interactúan con voriconazole pero no requieren ajuste de dosis	Fármacos que aumentan sus niveles plasmáticos cuando se coadministran con el antifúngico	Fármacos que aumentan sus niveles plasmáticos cuando se coadministran con el antifúngico, por lo que deberían monitorizarse o ajustarse la dosis.
Itraconazol	Rifampicina, rifabutina; fenitoína, carbamazepina, fenobarbital; isoniazida. Antiácidos como el hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, calcio, magaldrato, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, trisilicato de magnesio, bicarbonato sódico. Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol. Cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, roxatidina. Darunavir, didanosina, efavirenz, etravirina, nevirapina.  <b>Rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e isoniazida.</b>	AZT (zidovudina) y fluvastatina. imipramina, propranolol, diazepam, indometacina, tolbutamida, sulfametazina, etinilestradiol y noretisterona	Ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina.  <b>Terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, triazolam, midazolam oral, dofetilida, nisoldipina, quinidina, pimozida, inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4 como simvastatina y lovastatina.</b>  <b>Bloqueantes de los canales de calcio.</b>	Inhibidores de proteasa HIV tal como ritonavir, indinavir, saquinavir. alcaloides de la vinca, busulfan, docetaxel y trimetrexato. Bloqueantes de los canales de calcio como dihidropiridinas y verapamil. Inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus. Atorvastatina, ciertos glucocorticoides como budesonida, dexametasona, fluticasona, y metilprednisolona. Digoxina (vía inhibición de glucoproteína P), carbamazepina, buspirone, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednisolona, dexametasona, ebastina, reboksetina, cilostazol, disopiramida, eletriptan, fentanilo, halofantrina, repaglinida
Voriconazol	Rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, fenitoína, amprenavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, nevirapina, ritonavir (bajas dosis), tripanavir, alufosina, barbituratos en general <b>rifampicina, ritonavir (altas dosis), hierba de San Juan, carbamazepina, barbitúricos de larga vida media, rifabutina.</b>	Cimetidina, ranitidina, eritromicina y azitromicina.	Delavirdina, etravirina, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapina, saquinavir, tripanavir, anticonceptivos orales como etinil estradiol e inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol,  <b>Sirolimus, Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, alcaloides del cornezuolo del centeno.</b>	Alfentanilo, fentanilo, oxidodona, ciclosporina, metadona, tacrolimus, warfarina, anticoagulantes orales cumarínicos, estatinas benzodiazepinas, bloqueantes de los canales de calcio metabolizados por el CYP3A4. Sulfonilureas, alcaloides de la vinca y efavirenz,
Posaconazol	Rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, fenobarbital, primidona. Antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones como la cimetidina, ranitidina... o como el omeprazol, lansoprazol, pantoprazol  <b>Rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, fenobarbital, primidona.</b>		<b>Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina y quinidina, alcaloides del cornezuolo del centeno, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, alcaloides de la vinca.</b>	Tacrolimus, sirolimus, atazanavir y midazolam, alcaloides de la vinca. Rifabutin, ciclosporina, Inhibidores de la proteasa del VIH (azatanavir y ritonavir). Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A. Bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4 (por ejemplo diltiazem, verapamilo, nifedipino, nisoldipino). Digoxina. Sulfonilureas

Resultados en negrita aquellos fármacos cuya administración simultánea con el azol correspondiente está contraindicada

**Tabla 3** Recomendaciones monitorización niveles plasmáticos de antifúngicos.

	Indicaciones	Tiempo monitorización tras inicio de la terapia (días)	CC plasmática en el valle orientativa para eficacia	CC plasmática en el valle orientativa para toxicidad
Itraconazol	Falta de respuesta. Alteraciones gastrointestinales. Comedicaciones (inductores del Cit P450). Administración simultánea de antiácidos.	4-7 días 2-4 horas después de la administración del fármaco (Documentación de la absorción cuando se administran formulaciones orales de Itraconazol).	Si es para profilaxis, recomendadas CC > de 0,5 mg/L Para tratamiento CC entre 1 y 2 mg/L. En caso de histoplasmosis se recomiendan CC > de 1 mg/L.	No hay datos que definan una concentración valle orientativa para toxicidad.
Posaconazol	Falta de respuesta. Comedicaciones, incluyendo antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones. Mucositis y otro tipo de alteraciones gastrointestinales.	El estado estacionario tarda en alcanzarse de 7-10 días.	Tanto en profilaxis como en tratamiento, niveles mayores de 0,7 mg/L. En IFI refractaria con respuesta deficiente se recomiendan niveles mayores 1,3 mg/L.	No hay datos que definan una concentración valle orientativa para toxicidad
Voriconazol	Falta de respuesta a la terapia. Interacciones con fármacos coadministrados simultáneamente. Cambio de administración de vía oral a vía IV o viceversa. Insuficiencia hepática. Administración en pacientes en edad pediátrica.	El estado estacionario se alcanza a los 5-7 días de tratamiento, pudiendo reducirse a 3-4 con la administración de una dosis de carga.	Tratamiento CC > de 1 mg/L. Con la aparición de los primeros ensayos prospectivos podría reevaluarse este nivel y quedar establecido > 1,5-2 mg/L.	CC < de 6 mg/L. Con la aparición de los primeros ensayos prospectivos podría reevaluarse este nivel y quedar establecido < 4,5-5,5 mg/L.

## ITRACONAZOL

Itraconazol es un triazol de amplio espectro antifúngico<sup>79</sup> que ha demostrado eficacia en la profilaxis y en el tratamiento de la aspergilosis aguda y crónica y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Está indicado en el tratamiento de infecciones localizadas en piel y uñas, infecciones por hongos dematiáceos y micosis endémicas (coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomycosis y sporotrichosis)<sup>1</sup>. Disponible en formulaciones orales (solución y cápsulas) y solución intravenosa, los estudios farmacocinéticos demuestran gran variabilidad interindividual en la biodisponibilidad de este azol, generalmente relacionada con una absorción errática. La solución oral, en la que itraconazol se formula unido a moléculas del oligosacárido ciclodextrina, ha demostrado una mayor biodisponibilidad aumentando el ABC en un tercio si se compara con la biodisponibilidad de la presentación en cápsulas<sup>80,81</sup>.

La administración de itraconazol junto con una comida completa o un refresco de cola favorece la absorción, sin embargo, ésta se ve comprometida cuando se administra junto a fármacos antagonistas H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones (como por ejemplo el omeprazol). En pacientes que sufren de aclorhidria (pacientes VIH) y en situaciones de mu-

cositis asociada a quimioterapia, la absorción se ve modificada resultando la variabilidad de las concentraciones plasmáticas mayor en pacientes con patologías que la observada en voluntarios sanos<sup>80, 82-87</sup>.

Itraconazol es metabolizado a través del complejo enzimático del citocromo P450 y en particular de la isoenzima CYP3A4 tanto en el tracto gastrointestinal como en el hígado, dando lugar a diferentes metabolitos de los que hidroxitraconazol es el mayoritario, demostrando poseer actividad antifúngica comparable a itraconazol<sup>88</sup>. El complejo enzimático del citocromo P450 es una vía metabólica muy activa que transforma y metaboliza itraconazol, así como otros muchos fármacos, lo cual explica el gran número de interacciones farmacológicas que pueden ocurrir en el curso del tratamiento con este antifúngico (tabla 2)<sup>89</sup>.

Hay varios estudios publicados que refieren las relaciones dosis administrada-respuesta terapéutica y dosis-toxicidad, tanto en tratamiento como en profilaxis con itraconazol. En profilaxis, itraconazol ha demostrado ser eficaz en el control de la infección fúngica. Así, en una cohorte de 121 pacientes en régimen de profilaxis con itraconazol (400-600 mg/día en cápsulas), se observó que en el grupo control (sin profilaxis), había

**Tabla 4** Resumen de los trabajos más significativos referidos en la literatura sobre eficacia y toxicidad de voriconazol.

Autores (año)	Diseño del estudio	Población estudiada	Relación concentración plasmática eficacia -toxicidad	Limites superior e inferior sugeridos	Otras aportaciones
Trifilio et al. 2005	Retrospectivo	25 pacientes con trasplante alogénico de progenitores de células hematopoyéticas	No se establece relación ni en toxicidad ni en eficacia	No hay establecimiento de niveles óptimos	Relación entre concentraciones altas de VRC y niveles elevados de AST y fosfatasa alcalina.
Smith et al. 2006	Retrospectivo	28 pacientes monitorizados en tratamiento con VRC	Sí, en eficacia y en progresión de la enfermedad	Sí. Se establece un límite inferior de 2,05 mg/L	No otras aportaciones de interés.
Trifilio et al. 2007	Retrospectivo	87 pacientes con enfermedades hematológicas	No se establece relación ni en toxicidad ni en eficacia	No hay establecimiento de niveles óptimos	No hay predicción de niveles proporcionales a las dosis administradas.
Pascual et al. 2008	Prospectivo en el grupo de monitorizados	52 pacientes con micosis invasivas según criterios EORTC	Sí, tanto en eficacia como en toxicidad	Límite inferior: 1 mg/L ; límite superior 5,5 mg/L	Toxicidad hepática independiente de las concentraciones.
Ueda et al. 2009	Retrospectivo	34 enfermos hematológicos en tratamiento con VRC	Sí, tanto en eficacia como en toxicidad	Límite inferior: 2 mg/L ; límite superior 6 mg/L	No otras aportaciones de interés
Miyakis et al. 2009	Retrospectivo	25 pacientes con infección fúngica invasora probada o probable	Sí en eficacia y en progresión de la enfermedad	Sí. Se establece un límite inferior de 2,2 mg/L	Pacientes con concentraciones bajas en las diferentes determinaciones, peor pronóstico
Myrianthefs et al. 2009	Prospectivo y observacional	18 pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos	No se establece relación ni en toxicidad ni en eficacia	No hay establecimiento de niveles óptimos. Se toma como referencia los de Pascual et al	Asociación en un 37% de los pacientes entre niveles subóptimos y administración IV. Dosis habituales inadecuadas en este tipo de pacientes.
Trifilio et al. 2009	Retrospectivo	64 pacientes con trasplante alogénico de progenitores de células hematopoyéticas	No se establece relación ni en toxicidad ni en eficacia	No hay establecimiento de niveles óptimos	Estudio con muestras pareadas, donde se puede observar la variabilidad de los niveles para cada paciente
Park et al. 2012	Prospectivo, randomizado y controlado	110 pacientes en tratamiento con voriconazol debido a IFI	Sí, tanto en eficacia como en toxicidad	Se toma el rango de 1-5,5mg/L para la toma de decisiones en la modificación de la dosis. Con sus datos rango entre 2 y 5,5mg/L	La monitorización de voriconazol reduce la discontinuación de tratamiento, así como la incidencia de efectos adversos y mejora la respuesta en IFI
Pascual et al. 2012	Prospectivo	55 pacientes en tratamiento con voriconazol	Sí, en eficacia y en toxicidad	Establecimiento de rango terapéutico entre 1,5 y 4,5 mg/L mediante análisis de regresión multivariante	Uso de la monitorización para un mejor ajuste de dosis para asegurar eficacia y minimizar la probabilidad de neurotoxicidad.

mayor incidencia de IFI que el grupo en profilaxis (8,8% vs. 0,9%,  $P=0,005$ )<sup>90</sup>. En una cohorte de pacientes neutropénicos, Glasma-cher et al. demostraron un mayor riesgo de infección de brecha en los casos en los que las concentraciones de itraconazol no superaban el valor de 0,50 mg/L<sup>91</sup>. De igual manera, en referencia a pacientes en tratamiento, algunos estudios han determinado que el fallo terapéutico podría predecirse si las concentraciones de itraconazol no alcanzan valores de 1 mg/L<sup>90</sup>.

En general, y atendiendo a los datos recogidos en recientes revisiones, se han establecido concentraciones mínimas terapéuticas orientativas que sugieren niveles valle eficaces mayores de 0,50 mg/L para profilaxis y entre 1,00 y 2,00 mg/L para predecir el éxito en tratamiento<sup>7,92</sup>. En el caso particular de histoplasmosis, las guías de tratamiento recomiendan alcanzar una concentración de itraconazol en el estado estacionario de al menos 1 mg/L<sup>93</sup>. En conclusión, a falta de estudios clínicos más concluyentes que aporten mayor número de evidencias, se establecen los valores guías orientativos para eficacia en tratamiento y en profilaxis que son expuestos a continuación en la tabla 3.

La monitorización de concentraciones plasmáticas de itraconazol está recomendada para la toma de decisiones que impliquen una optimización de la dosis en determinadas situaciones como son la falta de respuesta clínica, alteraciones gastrointestinales, comedificaciones con inductores del Citocromo P450 y administración concomitante de antiácidos. La recomendación para el inicio de la monitorización es comenzar a los 4-7 días tras la instauración de la terapia, y la toma de muestras debe realizarse en el valle<sup>7</sup>. También es recomendable con las formulaciones orales, documentar la absorción solicitando una toma de muestra adicional a las 2-4 horas después de la administración del fármaco<sup>94</sup>.

En cuanto a su metabolito mayoritario, hidroxí itraconazol, no hay en la literatura datos concluyentes sobre su valor en la práctica clínica. Hay estudios que cuantifican ambos compuestos, como los recogidos en la revisión de Buchkowsky et al., pero en ningún caso se ha establecido hasta el momento una clara relación entre concentraciones de itraconazol e hidroxí itraconazol y eficacia de una manera conjunta en tratamiento y profilaxis<sup>92</sup>. Así mismo, la relación media de las concentraciones plasmáticas de hidroxí itraconazol respecto a itraconazol en una cohorte de 56 pacientes (104 muestras) fue de 1,99. Es decir, el metabolito activo se encuentra de manera general en concentraciones superiores a itraconazol<sup>95</sup>.

Los métodos desarrollados y publicados varían en cuanto a metodología, HPLC/UV, LC/MS o microbiológicos (ver tabla 1). Mención especial requieren los métodos microbiológicos en lo relativo a su utilidad para cuantificar itraconazol. Se ha demostrado que las concentraciones evaluadas mediante bioensayo son 2 y 3 veces superiores a las obtenidas por métodos cromatográficos. Esto es debido a que en el bioensayo se evalúa la actividad biológica total tanto del compuesto como de su metabolito activo, hecho que debe ser tenido en cuenta a la hora de aplicar esta metodología a la monitorización de itraconazol<sup>61, 62, 64, 65</sup>.

En conclusión, se han establecido relaciones entre concentraciones y eficacia/ toxicidad, pero serían necesarios más estudios donde se valoraran concentraciones y eficacia clínica, así como efectos secundarios (que por lo general son transitorios y poco importantes, como náuseas, vómitos, diarrea y molestias gastrointestinales) de la combinación de concentraciones plasmáticas de itraconazol y de su metabolito activo. También deberían efectuarse estudios prospectivos en indicaciones y poblaciones concretas. Hasta que se realicen estos estudios y se clarifique la importancia de la monitorización, es recomendable realizarla para asegurar la eficacia del tratamiento y de la profilaxis, así como para confirmar la correcta absorción de las formulaciones orales.

## POSACONAZOL

Posaconazol es un triazol de nueva generación relacionada química y estructuralmente con itraconazol y ketoconazol que ha demostrado gran actividad *in vitro*<sup>96</sup>. Es el azol más recientemente aprobado tanto para profilaxis como para terapia de rescate en pacientes con IFI refractaria a los tratamientos de primera elección y en pacientes con zigomicosis<sup>97-99</sup>. Está disponible actualmente sólo en suspensión oral y posee una farmacocinética que es lineal hasta dosis de 400 mg cada 12 horas, aunque la administración de una dosis única de 600-800 mg diarios produce una saturación de los mecanismos de absorción y niveles plasmáticos menores que los que se alcanzan tras la administración de dosis fraccionadas. Recientemente, los primeros ensayos clínicos con tabletas vía oral han sido publicados por Krishna et al. En ellos se observa que la absorción de posaconazol es mejor si se administra en esta forma farmacéutica que si se administra en solución oral, no siendo necesario administrar el posaconazol con alimentos grasos. Así mismo, la variabilidad en los niveles sanguíneos de posaconazol de los pacientes tratados es menor que con la solución oral. Los resultados de ambos estudios apoyan la administración de una única dosis diaria si se utiliza esta forma farmacéutica<sup>101</sup>.

Dividir la dosis total diaria de posaconazol mejora la absorción y, por lo tanto, aumenta los niveles plasmáticos de fármaco<sup>102-104</sup>. Sin embargo, la absorción y biodisponibilidad pueden verse afectadas por la presencia de alimentos, especialmente aquellos de elevado contenido en grasas<sup>103,105</sup>. La administración de suplementos alimenticios aumenta la cantidad de posaconazol absorbida, variando en función de la cantidad y el tipo de suplemento administrado<sup>4</sup>. Así mismo, las bebidas de cola aumentan significativamente su biodisponibilidad, ya que disminuyen el pH y favorecen la absorción del principio activo<sup>5,105</sup>. Se ha comprobado que el aumento de exposición puede ser debido a una mejor solubilidad de posaconazol en este tipo de bebidas y a un aumento del tiempo de permanencia gástrico<sup>106</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo que aporta más evidencias sobre la influencia de desórdenes gastrointestinales y toma de alimentos en la biodisponibilidad de posaconazol<sup>107</sup>.

Por el contrario, la absorción puede reducirse si se administra junto a antiácidos, en presencia de mucositis y otras

alteraciones gastrointestinales<sup>108</sup>. Para compensar la disminución de concentraciones observadas en pacientes con estas patologías, se recomienda aumentar la dosis y fraccionarla<sup>4, 103</sup>.

Desde el punto de vista farmacocinético, posaconazol tiene un gran volumen de distribución, lo cual le confiere una buena penetración en tejidos, además de tener una tasa de unión a proteínas plasmáticas mayor del 95%. Es metabolizado por el hígado, mayoritariamente por el sistema de UDP-glucuronido y en menor proporción por la vía de oxidación mediada por enzimas del complejo citocromo P450, lo que reduce las interacciones farmacológicas respecto a voriconazol e itraconazol (ver tabla 2). La administración simultánea con omeprazol reduce la C<sub>max</sub> alcanzada y el ABC en un 50 y 30% respectivamente. Fármacos como la metoclopramida disminuyen el ABC del orden del 20%<sup>7</sup> y el estado estacionario se alcanza a los 7-10 días de haber comenzado la administración del fármaco<sup>104</sup>.

En cuanto a la relación exposición/efecto terapéutico los datos encontrados en la literatura son aún limitados, pero han permitido establecer algunas relaciones interesantes. En el estudio más significativo, de Andes et al., se describió el parámetro ABC/CMI como predictor de la eficacia clínica en un modelo murino de infección por *Candida albicans*. Se estableció un valor de 16,9 para el cociente ABC/CMI como mejor predictor de eficacia, resultado que coincide con el observado para otros triazoles<sup>109</sup>. Así mismo, en lo que respecta a cepas resistentes de *Aspergillus* spp, en un estudio con mutantes de *Aspergillus fumigatus* resistentes *in vitro* a posaconazol en un modelo experimental de aspergilosis, se estableció igualmente el ABC/CMI como parámetro predictor de eficacia. A la vista de estos resultados dosis elevadas de posaconazol podrían resultar clínicamente útiles para el tratamiento de micosis causadas por cepas con sensibilidad disminuida<sup>110</sup>, aunque con la forma farmacéutica disponible y las posologías recomendadas actualmente, este índice es imposible de alcanzar.

Por otro lado, en pacientes en tratamiento, un estudio retrospectivo que evaluaba la prevalencia de bajas concentraciones de posaconazol en 54 pacientes, 18 con infección fúngica y 36 en profilaxis, demostró cómo las alteraciones gastrointestinales (diarrea o mucositis) influían en las concentraciones sanguíneas de manera negativa. En el grupo de profilaxis, solo dos pacientes manifestaron IFI posible, y en ambos los niveles plasmáticos de posaconazol fueron inferiores a 0,50 mg/L (0,31 y 0,19 mg/L respectivamente)<sup>111</sup>. En otro estudio retrospectivo que incluyó 27 pacientes hematológicos en profilaxis con posaconazol, se observó que los niveles más bajos correspondieron a aquellos pacientes que recibieron pantoprazol de manera simultánea, constatando la necesidad de monitorizar concentraciones de posaconazol cuando se administren ambas medicaciones de manera concomitante<sup>112</sup>.

Los datos que aportan estos trabajos permiten establecer unos valores para la concentración sanguínea de posaconazol orientativos para eficacia en profilaxis y tratamiento. En profilaxis las primeras recomendaciones proponían superar valores de 0,5 mg/L, aunque Jang et al. observan infecciones fúngi-

cas de brecha en pacientes que presentan concentraciones plasmáticas entre 0,5-0,7 mg/L<sup>113</sup>. Dolton et al. concluyen en un estudio publicado recientemente que niveles bajos de posaconazol están asociados a infecciones fúngicas de brecha<sup>114</sup>. En IFI refractarias, Walsh et al., sugieren unos niveles mayores de 0,7 mg/L, debiendo aumentar a más de 1.250 mg/L si la respuesta se muestra deficiente<sup>99</sup>. En el documento de información de la FDA, se establecen unos niveles de 0,70 mg/L como límite inferior para que la terapia con posaconazol pueda ser efectiva<sup>115</sup>. Las recomendaciones en cuanto a niveles plasmáticos de posaconazol quedan como se expone en la tabla 3.

En pacientes pediátricos, aunque de momento no está indicado, hay estudios que relacionan concentraciones de posaconazol y eficacia. Krisna et al., en una cohorte de pacientes transplantados hematópicos con enfermedad injerto contra huésped en los que posaconazol se utilizó como profilaxis, observaron que las concentraciones plasmáticas obtenidas eran comparables a las obtenidas en pacientes adultos. Posaconazol también mostró buena tolerancia y seguridad en estos pacientes, por lo tanto se espera que los resultados clínicos sean similares en pacientes pediátricos que en adultos con infecciones fúngicas refractarias a tratamiento<sup>116</sup>. Actualmente no están establecidas posologías ni indicaciones en pacientes pediátricos debido a la ausencia de estudios, aunque recientemente *Welzen et al.* han desarrollado un algoritmo basado en el peso corporal, en el que una dosificación de posaconazol dos veces diarias conlleva una exposición eficaz y segura en niños con enfermedad granulomatosa crónica<sup>117</sup>.

La toma de muestras para la monitorización debe realizarse idealmente en el valle una vez alcanzado el estado estacionario tras una semana de tratamiento. Estudios recientes han demostrado cómo una concentración mayor de 0,35 mg/L un día después de la primera dosis se relaciona con niveles aceptables en la primera semana (estado estacionario)<sup>118</sup>. Posteriormente, se evaluaron las concentraciones en el segundo día de tratamiento con posaconazol cuatro horas después de la administración de la dosis, con la intención de predecir las concentraciones en el estado estacionario en el día siete. Los resultados fueron prometedores, siete de los 16 (43%) pacientes que en el segundo día de tratamiento mostraron concentraciones inferiores a 0,35 mg/L, no lograron alcanzar concentraciones mayores de 0,70 mg/L en la primera semana. Por el contrario, el 57% (9/16) de los pacientes con concentraciones superiores a 0,35 mg/L en el segundo día de tratamiento superaron el valor de 0,70 mg/L tras la primera semana<sup>119</sup>. A pesar de estos datos, deben realizarse más estudios que demuestren la validez clínica de esta predicción, ya que la cohorte de pacientes estudiados fue poco numerosa.

En pacientes críticos, en los que es muy importante el ajuste de dosis para optimizar el tratamiento tan rápido como sea posible, podría ser aceptable obtener varias muestras de una manera frecuente a intervalos regulares en la primera semana de tratamiento<sup>118</sup>.

La metodología disponible para la cuantificación de posaconazol en muestras de suero y plasma humano es amplia y

muy variable cómo se muestra en la tabla 1. Todos estos métodos tienen una precisión y exactitud aceptables para llevar a cabo la monitorización de este compuesto.

En conclusión, la monitorización de posaconazol es una herramienta útil en el manejo clínico de pacientes en tratamiento o profilaxis, pero son necesarios estudios prospectivos que ayuden a definir el tiempo y el número de muestras óptimo para la monitorización, que puedan ayudar a redefinir las concentraciones diana, y que establezcan objetivos de monitorización específicos para determinadas poblaciones de pacientes y escenarios clínicos. Así mismo, la monitorización es útil si se quiere documentar si el proceso de absorción se ve afectado por patologías del paciente o medicaciones concomitantes.

## VORICONAZOL

Voriconazol es un compuesto triazólico con un amplio espectro antifúngico<sup>96</sup>, considerado agente de primera línea en el tratamiento de la aspergilosis invasora<sup>120, 121</sup>. Su uso está igualmente indicado en el tratamiento de otras infecciones fúngicas de gran relevancia como candidiasis invasora, fusariosis y scedosporiosis<sup>122</sup>.

Está disponible tanto en formulaciones orales como en formulación intravenosa y se caracteriza por un metabolismo hepático saturable<sup>123, 124</sup>. La biodisponibilidad de la formulación oral en ayunas es del 90%, alcanzándose la C<sub>max</sub> dos horas después de su administración. La presencia de alimentos disminuye su biodisponibilidad aproximadamente en un 22% y retrasa la absorción, por lo que no se recomienda su administración junto a las comidas. Desde el punto de vista farmacocinético destaca su buena penetración en tejidos, especialmente sistema nervioso central, humor acuoso y humor vítreo. Se ha estimado un volumen de distribución de 4,6 L/Kg y una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 58%. El estado estacionario se alcanza a los 5-7 días de tratamiento, aunque este tiempo puede reducirse con la administración de una dosis de carga<sup>125</sup>.

El metabolismo hepático saturable hace que voriconazol tenga una farmacocinética no lineal, por lo que las concentraciones sanguíneas detectadas no son proporcionales a las dosis administradas. Este metabolismo se produce a través del complejo de enzimas hepáticas Citocromo P450 (CYP450) y más concretamente a través de las isoenzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2C9. La evidencia actual apunta al CYP2C19 como la enzima más importante involucrada en este proceso metabólico<sup>126</sup> debido a su gran afinidad por la molécula de voriconazol generando diferentes metabolitos sin actividad antifúngica<sup>127</sup> como voriconazol N-óxido (UK 125,265) e hidroximetil-voriconazol. Se ha descrito que el gen que codifica la isoenzima CYP2C19 es altamente polimórfico por lo que existe gran variabilidad poblacional que afecta a la expresión o actividad de la enzima. Así según la capacidad de la enzima CYP2C19 de metabolizar su sustrato se han clasificado los siguientes fenotipos: metabolizadores lentos (Poor Metabolizers, PM, portadores de un gen deleciónado o defectivo que se traduce en una proteína con función disminuida), metabolizadores rápidos (Extensive Metabolizers, EM, portadores de genes

funcionales y por tanto con una enzima con actividad normal), y metabolizadores ultrarrápidos (Ultrafast Metabolizers, UM, que presentan alteraciones genéticas que conducen a aumentos de expresión y en consecuencia de la actividad enzimática correspondiente). Aquellos pacientes con fenotipo metabolizador lento pueden mostrar concentraciones de voriconazol muy superiores comparadas con los que muestran un fenotipo metabolizador rápido o ultrarrápido. En consecuencia, cada vez más datos reportan que la condición de ser portador de una determinada variante genética del isoenzima CYP2C19 puede implicar en el paciente tratado con voriconazol (sustrato de la enzima) una exposición al fármaco y sus metabolitos diferente, constituyendo esta una información útil para el manejo del paciente en tratamiento, aunque la dosificación de voriconazol no debe estar basada solamente en este polimorfismo genético<sup>128</sup>.

Otros factores como la edad, el sexo, la insuficiencia hepática, la administración de medicaciones concomitantes y cambios de terapia de una vía de administración a otra pueden influir en la exposición a voriconazol en el paciente tratado<sup>7</sup>. La edad y el sexo son factores que no justifican ajustes de dosis, aunque algunos trabajos muestran cómo los pacientes de mayor edad y los varones presentaron C<sub>max</sub> más elevadas<sup>7</sup>. Algo que contrasta con lo observado en la población pediátrica, en la que las concentraciones sanguíneas detectadas se mostraron proporcionales a las dosis administradas. Este tipo de población tiene una mayor capacidad de eliminación del fármaco por kilogramo de peso corporal, y en consecuencia las dosis necesarias para tratarles deben de ser mayores si se comparan con las dosis que reciben los adultos<sup>129, 130</sup>.

Su uso debe ser evaluado con sumo cuidado en situaciones de insuficiencia hepática y, en aquellos pacientes en los que se decida tratar, la monitorización y la vigilancia de la función hepática deben ser llevadas a cabo para prevenir posibles reacciones adversas y de toxicidad. Otro de los factores fundamentales que influyen de manera importante en las concentraciones plasmáticas de voriconazol es la administración de medicaciones concomitantes que usan la misma ruta de metabolización, ya que actúan como sustratos de las mismas enzimas metabólicas (tabla 2). La gran cantidad de posibles interacciones farmacológicas justifica la necesidad de monitorizar concentraciones sanguíneas.

Cuando en el curso de un tratamiento se da el cambio de la administración intravenosa a la administración oral se produce, de manera general, una disminución en los niveles sanguíneos, especialmente evidente en pacientes con sobrepeso/obesidad<sup>128</sup>, que justifica la necesidad de monitorizar y modificar la dosis para mantener las concentraciones dentro del rango terapéutico. Pascual et al., en un estudio prospectivo recientemente publicado, recomiendan incrementar la dosis oral. Las simulaciones poblacionales realizadas con dosis mayores por vía oral (300-400 mg vía oral dos veces al día vs. 200-300 mg vía intravenosa dos veces al día), muestran que las probabilidades de alcanzar niveles terapéuticos ( $\geq 1,5$  mg/L) fueron similares (68-78% para el régimen oral y del 70-80% para el régimen intravenoso). Del mismo modo la probabilidad de su-

perar valores mayores de 4,5 mg/L fue igualmente comparable para las dos formulaciones (19-29% para el régimen oral y del 18-37% para el régimen intravenoso)<sup>131</sup>.

Se ha descrito que la administración de voriconazol produce autoinducción del metabolismo en pacientes pediátricos (activación de la capacidad metabólica del hígado), dando como resultado un mayor aclaramiento<sup>129</sup> y, en consecuencia, la disminución de los niveles plasmáticos.

Los efectos adversos están en su mayoría relacionados con concentraciones elevadas del antifúngico. Los efectos neurológicos asociados a altas concentraciones en líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral varían desde simples alteraciones visuales hasta encefalopatía, insomnio, agitación, neuropatía periférica, falta de atención y ansiedad. Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones visuales cuando las concentraciones plasmáticas son mayores de 3 mg/L. Estos efectos adversos aparecen en la primera semana de tratamiento, reduciéndose la probabilidad de aparición en la segunda y disminuyendo progresivamente en sucesivas semanas<sup>128</sup>. La encefalopatía se ha descrito en pacientes con concentraciones plasmáticas mayores de 5,5 mg/L<sup>38, 132</sup> y el desarrollo de alucinaciones se ha observado cuando los niveles de voriconazol superan el valor de 5 mg/L<sup>53</sup>. A concentraciones mayores de 4,5 mg/L, los efectos adversos neurológicos se dan con más frecuencia que a concentraciones por debajo de 4,5 mg/L<sup>131</sup>.

Voriconazol es potencialmente hepatotóxico y varios son los estudios que ponen de manifiesto el daño hepático en diferentes cohortes de pacientes. Estos estudios muestran toxicidad hepática (aumento de aminotransferasa, AST, y fosfatasa alcalina, PA) cuando las concentraciones sanguíneas superaron valores de 6 mg/L<sup>38, 133, 134</sup>. En un estudio reciente realizado por Tan et al. se demostró que niveles plasmáticos mayores de 4 mg/L aumentaban las probabilidades de disfunción hepática de manera considerable. Por tanto en pacientes con problemas hepáticos de base, la recomendación es no sobrepasar esta concentración<sup>135</sup>. Estas reacciones adversas son reversibles con la interrupción del tratamiento<sup>136</sup>. Hay que añadir los efectos cutáneo-dermatológicos en pacientes con tratamiento de larga duración, como rash, eritema facial, queilitis y carcinoma de piel de células escamosas, como complicación de la fotosensibilidad derivada de la administración de voriconazol y se debe evitar la exposición directa a la luz solar durante el tratamiento<sup>137-139</sup>. Otros efectos adversos menos comunes son los efectos cardíacos, ya que altas dosis de voriconazol pueden producir arritmias y prolongación del intervalo QT<sup>140</sup>.

Todas estas reacciones adversas encontradas en los estudios realizados, así como los resultados obtenidos que relacionan concentración y eficacia en diferentes cohortes de pacientes han contribuido a establecer un rango terapéutico orientativo. Así, Pascual et al. observaron que la falta de respuesta al tratamiento se asociaba con concentraciones de voriconazol inferiores a 1 mg/L, mientras que la probabilidad de aparición de efectos adversos aumentaba en pacientes con concentraciones plasmáticas por encima de 5 mg/L. En este trabajo se establece un rango terapéutico guía para la monitorización

de voriconazol entre 1 y 5,5 mg/L<sup>38</sup>, que actualmente está en vigor en las recomendaciones de las guías de tratamiento. Sin embargo, Smith et al. y Miyakis et al. proponen alcanzar concentraciones superiores a 2,05-2,20 mg/L para obtener una respuesta favorable<sup>141, 142</sup>. Ueda et al. establecieron un intervalo terapéutico entre 2 y 6 mg/L, reduciendo el límite superior de este intervalo a 4 mg/L en el caso de pacientes con enfermedad hepática previa<sup>134</sup>.

En el primer ensayo controlado randomizado que evalúa el efecto de la monitorización de voriconazol en su eficacia y seguridad, se seleccionó el rango terapéutico de Pascual et al. (1-5,5 mg/L) como referencia a la hora de tomar decisiones en cuanto a modificaciones de dosis y discontinuación de tratamiento. Con la monitorización de las concentraciones plasmáticas de voriconazol se redujo la discontinuación de tratamiento debida a efectos adversos y mejoró la respuesta al tratamiento en IFI. Así mismo, el rango terapéutico calculado con los datos de este ensayo, dejaría éste entre valores de 2-5,5 mg/L. Más recientemente se ha publicado otro ensayo prospectivo, en el que el rango terapéutico<sup>143</sup> para voriconazol se establece mediante un análisis logístico multivariante. Con los datos de este estudio el rango terapéutico quedaría definido entre 1,5-4,5 mg/L. Con concentraciones mayores de 1,5 mg/L habría más del 85% de probabilidad de respuesta y con concentraciones menores de 4,5 mg/L la probabilidad de aparición de efectos neurotóxicos sería inferior al 15%<sup>131</sup>. Por lo tanto, el rango terapéutico podría ser modificado próximamente a la vista de los resultados de estos primeros estudios prospectivos y las conclusiones que de ellos pudieran extraer los comités de expertos.

En profilaxis, en un estudio reciente en trasplantados de pulmón donde se analizan 93 pacientes, los autores concluyen que las concentraciones diana para profilaxis serían diferentes entre las distintas poblaciones en estudio<sup>144</sup>. Para corroborar esta afirmación harían falta más estudios clínicos.

Todos los estudios anteriormente descritos exponen la gran variabilidad tanto interindividual como intraindividual en las concentraciones plasmáticas de voriconazol, así como la incapacidad de predecir estas en función de las dosis administradas a cada paciente. Trifilio et al. observaron una gran variabilidad intra e interpaciente en las concentraciones plasmáticas detectadas, así como la falta de relación entre las dosis administradas y los niveles obtenidos<sup>133, 145</sup>. Un resumen de los estudios más destacados referidos en la literatura sobre voriconazol, toxicidad y eficacia se presenta en la tabla 4, así como las recomendaciones para la monitorización, que quedan expuestas en la tabla 3.

En lo que respecta a la población pediátrica hay menos estudios publicados que para la población adulta. En 2010, en un estudio con 5 pacientes pediátricos monitorizados, se observó que los niveles de voriconazol obtenidos no se correlacionaban con la dosis administrada recomendándose la monitorización en este grupo de pacientes<sup>129</sup>. Neely et al. analizaron los resultados obtenidos de una serie de 46 pacientes pediátricos estableciendo una relación entre la mejoría y las concentraciones



plasmáticas, así como la dosificación necesaria para alcanzar niveles mayores de 1 mg/L. Mediante simulaciones farmacocinéticas, predijeron una dosis de 7 mg/kg en el caso de que la administración fuera intravenosa, o bien una dosis oral de 200 mg dos veces al día para alcanzar la concentración de 1 mg/L en la mayoría de los pacientes<sup>146</sup>. Brüggemann et al. en un estudio en el que incluye pacientes pediátricos refuerza la necesidad de monitorizar voriconazol desde el inicio de la terapia especialmente en este grupo<sup>147</sup>. Shima et al. observaron que los pacientes menores de 3 años de edad requerían dosis mayores en comparación con aquellos mayores de 3 años, habiendo una mayor variabilidad de niveles después del ajuste de dosis en los primeros. Las dosis óptimas que debían ser administradas eran de 17 mg/kg en los pacientes <3 años y 8 mg/kg en los pacientes >3 años<sup>148</sup>. En otro estudio, en pacientes menores de doce años, para alcanzar niveles plasmáticos adecuados la dosis de voriconazol debe ser de 7 mg/kg. La mayor variabilidad en los menores de tres años es debida a un mayor efecto de primer paso hepático y a un mayor flujo sanguíneo hepático, por lo que el aclaramiento del fármaco es mayor. Esto afecta también a la dosis a administrar, que debe ser, por lo tanto, mayor en los menores de tres años<sup>125</sup>. Todas estas afirmaciones deben ser evaluadas más adelante en más ensayos clínicos, ya que se trata de un estudio retrospectivo que incluyó pocos pacientes.

No existen demasiadas evidencias que relacionen exposición de voriconazol y efecto en infecciones producidas por cepas con sensibilidad disminuida. Mavridou et al. muestran la necesidad de incrementar la exposición de forma significativa para obtener cierto grado de respuesta en un modelo experimental murino de aspergilosis con cepas resistentes o con susceptibilidad reducida a los azoles<sup>149</sup>.

En cuanto a la frecuencia de toma de muestra y análisis para la monitorización, una vez alcanzado el estado estacionario, una muestra a la semana parece suficiente teniendo en cuenta que aumentar esta frecuencia si se introducen o retiran medicaciones que interactúen con voriconazol o bien cambian las condiciones fisiológicas del paciente. El momento ideal de la toma de muestra sería en el valle, el cual contribuye de manera significativa a estimar el área bajo la curva (ABC), parámetro farmacocinético que se ha relacionado con respuesta terapéutica<sup>1</sup>. Sin embargo existen datos que ponen en entredicho estas afirmaciones. Hope et al. establecieron que los siguientes puntos serían relevantes en el manejo clínico de un paciente en tratamiento con voriconazol: 1) una única concentración valle no sería de utilidad y es difícil de interpretar en pacientes en los cuales las concentraciones séricas son mayores que la Km (constante de Michaelis del sustrato), ya que habrá acumulación del fármaco y podría aumentar el riesgo de desarrollar toxicidad. 2) no hay un intervalo concreto para la toma de muestra, aunque una buena aproximación sería al final del segundo día y otra vez después de una semana de tratamiento. 3) diferenciación entre la toma de muestras para la optimización de la terapia y la toma de muestras para establecer la farmacocinética en un paciente concreto. Para llegar a recomendaciones definitivas, hacen falta más estu-

dios que definan tanto la frecuencia como el inicio óptimo de la monitorización de voriconazol.

Se han descrito numerosos métodos basados en HPLC, en LC-MS así como métodos microbiológicos (ver tabla 2). Respecto a estos últimos, hay que tener en cuenta que en los últimos años hay una mayor tendencia a la terapia combinada con voriconazol, por lo que estos métodos pueden perder utilidad a la hora de utilizarlos para la monitorización<sup>125</sup>.

En conclusión, la monitorización de voriconazol es, a día de hoy, una herramienta fundamental para asegurar el uso eficaz y seguro. Aunque ya han sido publicados los primeros estudios prospectivos, harían falta más donde se incluya la determinación de niveles séricos como una herramienta habitual en el manejo de las infecciones fúngicas invasoras, que ayudarán a modificar o mantener rango terapéutico, así como ver qué ventajas adicionales puede aportar la monitorización. Hay suficientes estudios para afirmar que la monitorización de voriconazol es una herramienta esencial en el manejo de pacientes en tratamiento o profilaxis.

## CONCLUSIONES

En el tratamiento de la infección fúngica, la posibilidad de monitorizar concentraciones sanguíneas de los antifúngicos ha supuesto un valor añadido en el manejo de los pacientes con esta patología. La monitorización de los azoles es actualmente una herramienta complementaria en el tratamiento de pacientes con infección fúngica invasora. Exceptuando fluconazol, cuyas características farmacodinámicas favorables hacen que la monitorización no sea necesaria en la gran mayoría de los pacientes, los resultados publicados de diferentes estudios con itraconazol, posaconazol y voriconazol hacen que su monitorización rutinaria deba ser tenida en cuenta, y en el caso de voriconazol obligatoria como herramienta de manejo en pacientes en tratamiento o profilaxis.

En cuanto a itraconazol y posaconazol, la monitorización de concentraciones valle es recomendable, siendo también la monitorización de la absorción una actitud terapéutica válida para asegurar la biodisponibilidad de ambos fármacos.

Por el contrario, no se dispone de datos ni estudios prospectivos que relacionen las concentraciones séricas con eficacia y toxicidad en el uso de anfotericina B y equinocandinas, y los datos poblacionales farmacocinéticos disponibles demuestran relaciones dosis exposición predecibles para estos antifúngicos. Por lo tanto la monitorización de estas dos familias de antifúngicos no está recomendada hasta este momento como herramienta para el manejo del paciente tratado con estos fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 580-6.
2. Michael C, Bierbach U, Frenzel K, et al. Voriconazole pharma-

- okinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3225-32.
3. Gubbins PO, McConnell SA, Gurley BJ, et al. Influence of grapefruit juice on the systemic availability of itraconazole oral solution in healthy adult volunteers. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 460-7.
  4. Krishna G, Ma L, Vickery D, et al. Effect of varying amounts of a liquid nutritional supplement on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4749-52.
  5. Krishna G, Moton A, Ma L, et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 958-66.
  6. Penzak SR, Gubbins PO, Gurley BJ, et al. Grapefruit juice decreases the systemic availability of itraconazole capsules in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 304-9.
  7. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 24-34.
  8. Neely M, Rushing T, Kovacs A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36.
  9. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4782-8.
  10. Ayub AC, Vianna-Soares CD, Ferreira LA. Fluconazol method validation by RP-HPLC for determination in biological skin matrices. *J Chromatogr Sci* 2007; 45: 286-90.
  11. Baranowska I, Markowski P, Baranowski J. Development and validation of an HPLC method for the simultaneous analysis of 23 selected drugs belonging to different therapeutic groups in human urine samples. *Anal Sci* 2009; 25: 1307-13.
  12. Carrasco-Portugal MC, Flores-Murrieta FJ. Gender differences in the oral pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 851-5.
  13. Cociglio M, Brandissou S, Alric R, et al. High-performance liquid chromatographic determination of fluconazole in plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 686: 11-7.
  14. Gordien JB, Pigneux A, Vigouroux S, et al. Simultaneous determination of five systemic azoles in plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 932-8.
  15. Kami M, Sawada Y, Mori S, et al. Serum levels of fluconazole in patients after cytotoxic chemotherapy for hematological malignancy. *Am J Hematol* 2001; 66: 85-91.
  16. Kim SS, Im HT, Kang IM, et al. An optimized analytical method of fluconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and its application to a bioequivalence study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 852: 174-9.
  17. Majcherczyk PA, Moreillon P, Decosterd LA, et al. Single-step extraction of fluconazole from plasma by ultra-filtration for the measurement of its free concentration by high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 28: 645-51.
  18. Wattananat T, Akarawut W. Validated HPLC method for the determination of fluconazole in human plasma. *Biomed Chromatogr* 2006; 20: 1-3.
  19. Abdel-Rahman SM, Jacobs RF, Massarella J, et al. Single-dose pharmacokinetics of intravenous itraconazole and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in infants, children, and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2668-73.
  20. Al Rawithi S, Hussein R, Al Moshen I, et al. Expedient microdetermination of itraconazole and hydroxyitraconazole in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 445-8.
  21. Compas D, Touw DJ, de Goede PN. Rapid method for the analysis of itraconazole and hydroxyitraconazole in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 687: 453-6.
  22. Cox SK, Orosz S, Burnette J, et al. Microassay for determination of itraconazole and hydroxyitraconazole in plasma and tissue biopsies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 702: 175-80.
  23. Darouiche RO, Setoodeh A, Anaissie EJ. Potential use of a simplified method for determination of itraconazole levels in plasma and esophageal tissue by using high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 757-9.
  24. Gubbins PO, Gurley BJ, Bowman J. Rapid and sensitive high performance liquid chromatographic method for the determination of itraconazole and its hydroxy-metabolite in human serum. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 16: 1005-12.
  25. Khoschsorur G, Fruehwirth F, Zelzer S. Isocratic high-performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection for simultaneous determination of levels of voriconazole and itraconazole and its hydroxy metabolite in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3569-71.
  26. Kintzel PE, Rollins CJ, Yee WJ, et al. Low itraconazole serum concentrations following administration of itraconazole suspension to critically ill allogeneic bone marrow transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 140-3.
  27. Lacroix C, Wojciechowski F, Danger P. Simultaneous determination of itraconazole, hydroxy-itraconazole and amphotericin B in human plasma by HPLC with photodiode array detection. *Ann Biol Clin (Paris)* 1995; 53: 293-7.
  28. Mouton JW, van Peer A, de Beule K, et al. Pharmacokinetics of itraconazole and hydroxyitraconazole in healthy subjects after single and multiple doses of a novel formulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4096-102.
  29. Ohkubo T, Osanai T. Determination of itraconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with solid-phase extraction. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 94-8.
  30. Reynes J, Bazin C, Ajana F, et al. Pharmacokinetics of itraconazole (oral solution) in two groups of human immunodeficiency

- virus-infected adults with oral candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2554-8.
31. Rifai N, Sakamoto M, Platt O, et al. A high-performance liquid chromatographic assay for the determination of itraconazole concentration using solid-phase extraction and small sample volume. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 522-5.
  32. Srivatsan V, Dasgupta AK, Kale P, et al. Simultaneous determination of itraconazole and hydroxyitraconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2004; 1031: 307-13.
  33. Chhun S, Rey E, Tran A, et al. Simultaneous quantification of voriconazole and posaconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 852: 223-8.
  34. Gage R, Stopher DA. A rapid HPLC assay for voriconazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 17: 1449-53.
  35. Kahle K, Langmann P, Schirmer D, et al. Simultaneous determination of voriconazole and posaconazole concentrations in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3140-2.
  36. Langman LJ, Boakye-Agyeman F. Measurement of voriconazole in serum and plasma. *Clin Biochem* 2007; 40: 1378-85.
  37. Michael C, Teichert J, Preiss R. Determination of voriconazole in human plasma and saliva using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 865: 74-80.
  38. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 201-11.
  39. Pennick GJ, Clark M, Sutton DA, et al. Development and validation of a high-performance liquid chromatography assay for voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2348-50.
  40. Steinmann J, Huelsewede J, Buer J, et al. Comparison and evaluation of a novel bioassay and high-performance liquid chromatography for the clinical measurement of serum voriconazole concentrations. *Mycoses* 2010.
  41. Muller C, Arndt M, Queckenberg C, et al. HPLC analysis of the antifungal agent posaconazole in patients with haematological diseases. *Mycoses* 2006; 49 Suppl 1: 17-22.
  42. Neubauer W, Konig A, Bolek R, et al. Determination of the antifungal agent posaconazole in human serum by HPLC with parallel column-switching technique. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 2493-8.
  43. Storzinger D, Swoboda S, Lichtenstern C, et al. Development and validation of a high-performance liquid chromatography assay for posaconazole utilizing solid-phase extraction. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1747-51.
  44. Thompson GR, III, Rinaldi MG, Pennick G, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2223-4.
  45. Chahbouni A, Wilhelm AJ, den Burger JC, et al. Validated liquid chromatography-tandem mass spectroscopy method for the simultaneous quantification of four antimycotic agents in human serum. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 453-7.
  46. Egle H, Trittler R, Kummerer K. A new, rapid, fully automated method for determination of fluconazole in serum by column-switching liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 425-31.
  47. Pereira R, Fidelis S, Vanunci ML, et al. Bioequivalence study of two fluconazole capsule formulations in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 39-42.
  48. Wu D, Wade KC, Paul DJ, et al. A rapid and sensitive LC-MS/MS method for determination of fluconazole in human plasma and its application in infants with *Candida* infections. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 703-9.
  49. Rhim SY, Park JH, Park YS, et al. A sensitive validated LC-MS/MS method for quantification of itraconazole in human plasma for pharmacokinetic and bioequivalence study in 24 Korean volunteers. *Pharmazie* 2009; 64: 71-5.
  50. Alffenaar JW, Wessels AM, van Hateren K, et al. Method for therapeutic drug monitoring of azole antifungal drugs in human serum using LC/MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 39-44.
  51. Egle H, Trittler R, Konig A, et al. Fast, fully automated analysis of voriconazole from serum by LC-LC-ESI-MS-MS with parallel column-switching technique. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 814: 361-7.
  52. Xiong X, Duan J, Zhai S, et al. Fast and reliable determination of voriconazole in human plasma by LC-APCI-MS/MS. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 2151-3.
  53. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, et al. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e7-e10.
  54. Cunliffe JM, Noren CF, Hayes RN, et al. A high-throughput LC-MS/MS method for the quantitation of posaconazole in human plasma: Implementing fused core silica liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 46-52.
  55. Farowski F, Cornely OA, Vehreschild JJ, et al. Quantitation of azoles and echinocandins in compartments of peripheral blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1815-9.
  56. Shen JX, Krishna G, Hayes RN. A sensitive liquid chromatography and mass spectrometry method for the determination of posaconazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 43: 228-36.
  57. Vogeser M, Rieger C, Ostermann H, et al. A routine method for the quantification of the novel antimycotic drug posaconazole in plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 579-84.
  58. Hulsewede JW, Dermoumi H. Serum level determination of fluconazole by high-performance liquid chromatography and bioassay. *Zentralbl Bakteriol* 1996; 283: 492-6.
  59. Marchetti O, Majcherczyk PA, Glauser MP, et al. Sensitive bioassay for determination of fluconazole concentrations in plasma using a *Candida albicans* mutant hypersusceptible to azoles. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 696-700.

60. Rex JH, Hanson LH, Amantea MA, et al. Standardization of a fluconazole bioassay and correlation of results with those obtained by high-pressure liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 846-50.
61. Hostetler JS, Heykants J, Clemons KV, et al. Discrepancies in bioassay and chromatography determinations explained by metabolism of itraconazole to hydroxyitraconazole: studies of interpatient variations in concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2224-7.
62. Hulsewede JW, Dermoumi H, Ansorg R. Determination of itraconazole and hydroxy-itraconazole in sera using high-performance-liquid-chromatography and a bioassay. *Zentralbl Bakteriol* 1995; 282: 457-64.
63. Law D, Moore CB, Denning DW. Bioassay for serum itraconazole concentrations using hydroxyitraconazole standards. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1561-6.
64. Law D, Moore CB, Denning DW. Discrepancies associated with the measurement of itraconazole serum concentrations by bioassays. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 577-8.
65. Warnock DW, Turner A, Burke J. Comparison of high performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 93-100.
66. Pascual A, Nieth V, Calandra T, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 137-43.
67. Perea S, Pennick GJ, Modak A, et al. Comparison of high-performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1209-13.
68. Cendejas-Bueno E, Forastiero A, Rodriguez-Tudela JL, et al. HPLC/UV or bioassay: two valid methods for posaconazole quantification in human serum samples. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 1229-35.
69. Rochat B, Pascual A, Pesse B, et al. Ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry and sensitive bioassay methods for quantification of posaconazole plasma concentrations after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5074-81.
70. Sugar AM, Anaissie EJ, Graybill JR, et al. Fluconazole. *J Med Vet Mycol* 1992; 30 Suppl 1: 201-12.
71. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, Huls C, et al. Safety, plasma concentrations, and efficacy of high-dose fluconazole in invasive mold infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 599-602.
72. McLachlan AJ, Tett SE. Pharmacokinetics of fluconazole in people with HIV infection: a population analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 291-8.
73. Louie A, Liu QF, Drusano GL, et al. Pharmacokinetic studies of fluconazole in rabbits characterizing doses which achieve peak levels in serum and area under the concentration-time curve values which mimic those of high-dose fluconazole in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1512-4.
74. Louie A, Drusano GL, Banerjee P, et al. Pharmacodynamics of fluconazole in a murine model of systemic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1105-9.
75. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 435-47.
76. Rodriguez-Tudela JL, Almirante B, Rodriguez-Pardo D, et al. Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3599-604.
77. Cousin L, Berre ML, Launay-Vacher V, et al. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2227-31.
78. Santos SR, Campos EV, Sanches C, et al. Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 237-43.
79. de Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs* 2001; 61 Suppl 1: 27-37.
80. Cartledge JD, Midgely J, Gazzard BG. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J Clin Pathol* 1997; 50: 477-80.
81. Stevens DA. Itraconazole in cyclodextrin solution. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 603-11.
82. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2301-8.
83. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989; 86: 791-800.
84. Hardin TC, Graybill JR, Fetchick R, et al. Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1310-3.
85. Lazo dl, V, Volkow P, Yeates RA, et al. Administration of the antimycotic agents fluconazole and itraconazole to leukaemia patients: a comparative pharmacokinetic study. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20: 69-75.
86. Van de Velde V, Van Peer AP, Heykants JJ, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 424-8.
87. van Peer A, Woestenborghs R, Heykants J, et al. The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 423-6.
88. Templeton IE, Thummel KE, Kharasch ED, et al. Contribution of itraconazole metabolites to inhibition of CYP3A4 in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 77-85.
89. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 167-72.

90. Glasmacher A, Molitor E, Hahn C, et al. Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukaemia. *Leukemia* 1998; 12: 1338-43.
91. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, et al. Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses* 1999; 42: 443-51.
92. Buchkowsky SS, Partovi N, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of itraconazole is warranted in only a subset of patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 322-33.
93. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807-25.
94. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 17-25.
95. Cendejas-Bueno E, Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A. A simple, sensitive HPLC-PDA method for the quantification of itraconazole and hydroxy itraconazole in human serum: a reference laboratory experience. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76: 314-20.
96. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, et al. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 917-21.
97. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 126-33.
98. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e61-e65.
99. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2-12.
100. Krishna G, Ma L, Martinho M, et al. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4196-201.
101. Krishna G, Ma L, Martinho M, et al. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2725-30.
102. Courtney R, Pai S, Laughlin M, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2788-95.
103. Courtney R, Radwanski E, Lim J, et al. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 804-8.
104. Krieter P, Flannery B, Musick T, et al. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3543-51.
105. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, et al. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 218-22.
106. Walravens J, Brouwers J, Spriet I, et al. Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 725-34.
107. Vaes M, Hites M, Cotton F, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6298-303.
108. Tonini J, Thiebaut A, Jourdil JF, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Who Develop Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5247-52.
109. Andes D, Marchillo K, Conklin R, et al. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 137-42.
110. Mavridou E, Bruggemann RJ, Melchers WJ, et al. Efficacy of posaconazole against three clinical *Aspergillus fumigatus* isolates with mutations in the *cyp51A* gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 860-5.
111. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5224-9.
112. Neubauer WC, Engelhardt M, Konig A, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology patients: experience with a new high-performance liquid chromatography-based method. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4029-32.
113. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 115-9.
114. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5503-10.
115. FDA. Accessed 17 February 2009. Posaconazole. FDA briefing document. In: 2010.
116. Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, et al. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1627-36.
117. Welzen ME, Bruggemann RJ, Van Den Berg JM, et al. A Twice Daily Posaconazole Dosing Algorithm for Children With Chronic Granulomatous Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 794-7.
118. Howard SJ, Felton TW, Gomez-Lopez A, et al. Posaconazole: the case for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 72-6.
119. Green MR, Woolery JE. Posaconazole serum level on day 2 predicts steady state posaconazole serum level. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 118-9.

120. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
121. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
122. FDA. Voriconazole label information. NDA no 021266.2008:1-50. In: 2008.
123. Saari TI, Laine K, Leino K, et al. Voriconazole, but not terbinafine, markedly reduces alfentanil clearance and prolongs its half-life. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 502-8.
124. Tintillier M, Kirch L, Goffin E, et al. Interaction between voriconazole and tacrolimus in a kidney-transplanted patient. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 664-5.
125. Bruggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 403-11.
126. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole. *Clin Ther* 2003; 25: 1321-81.
127. Roffey SJ, Cole S, Comby P, et al. The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 731-41.
128. Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 125-37.
129. Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, et al. Voriconazole plasma monitoring. *Arch Dis Child* 2008; 93: 578-81.
130. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.
131. Pascual A, Csajka C, Buclin T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 381-90.
132. Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, et al. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 739-42.
133. Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109: 1532-5.
134. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009; 89: 592-9.
135. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 235-43.
136. Berge M, Guillemain R, Boussaud V, et al. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 211-9.
137. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, et al. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1241-4.
138. Denning DW, Griffiths CE. Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 648-53.
139. Vanacker A, Fabre G, Van Dorpe J, et al. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma associated with prolonged voriconazole therapy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2008; 8: 877-80.
140. Philips JA, Marty FM, Stone RM, et al. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 33-6.
141. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, et al. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 927-33.
142. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1570-2.
143. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1080-7.
144. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, et al. A prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: Factors impacting levels and associations between serum troughs, efficacy and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012.
145. Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 509-13.
146. Neely M, Rushing T, Kovacs A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36.
147. Bruggemann RJ, van der Linden JW, Verweij PE, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2010.
148. Shima H, Miharu M, Osumi T, et al. Differences in voriconazole trough plasma concentrations per oral dosages between children younger and older than 3 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 1050-2.
149. Mavridou E, Bruggemann RJ, Melchers WJ, et al. Impact of cyp51A mutations on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of voriconazole in a murine model of disseminated aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4758-64.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

**DIFICLIR**<sup>™</sup>  
fidaxomicina

Trate la infección por *C. difficile*...



... y libere a su paciente de un mayor riesgo  
de recurrencias \* 1

\* Análisis conjunto de los estudios de Fase III, 003 y 004, por ITTm. La tasa de recurrencia para DIFICLIR<sup>™</sup> fue significativamente menor comparada con vancomicina (14,14% vs. 26,02% respectivamente;  $p < 0,001$ ).

1. DIFICLIR<sup>™</sup> EMA Public Assessment Report 2011.

 **astellas**  
Leading Light for Life

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de fidaxomicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película. Comprimidos con forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, con "FDX" grabado en un lado y "200" en el otro lado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

DIFICLIR está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile* (ICD), también conocidas como diarreas asociadas a *C. difficile* (DACD).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

*Adultos y pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)*

La dosis recomendada es 200 mg (un comprimido), administrado dos veces al día (una vez cada 12 horas) durante 10 días.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fidaxomicina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Insuficiencia renal

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, DIFICLIR se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia hepática

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, DIFICLIR se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

DIFICLIR es para administración por vía oral. DIFICLIR puede tomarse con o sin alimentos.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema grave. Si durante el tratamiento con Dificlir tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y adoptar las medidas adecuadas.

Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática de moderada a grave. Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis pseudomembranosa, con ICD fulminantes o que impliquen riesgo vital. No existen datos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal concomitante. Fidaxomicina se debe utilizar con precaución en estos pacientes debido al riesgo de una mayor absorción y al riesgo potencial de reacciones adversas sistémicas. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver sección 4.5).

#### Descripción de la población de pacientes incluidos en ensayos clínicos

En los dos ensayos clínicos realizados en pacientes con ICD, el 47,9% (479/999) de los pacientes (población por protocolo) eran ≥ 65 años de edad y el 27,5% (275/999) de los pacientes fueron tratados con antibióticos concomitantes durante el periodo del estudio. El veinticuatro por ciento de los pacientes cumplieron al inicio al menos uno de los tres siguientes criterios de puntuación de la gravedad: temperatura corporal > 38,5 °C, recuento de leucocitos > 15.000 o valor de creatinina ≥ 1,5 mg/dl. Los pacientes con colitis fulminante y los pacientes con múltiples episodios de ICD (definido como más de un episodio previo dentro de los 3 meses anteriores) fueron excluidos de los estudios.

### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Efecto de los inhibidores de la gp-P sobre fidaxomicina.

Fidaxomicina es un sustrato de la gp-P. La administración concomitante de dosis únicas del inhibidor de la gp-P ciclosporina A y de DIFICLIR en voluntarios sanos provocó un aumento de la  $C_{max}$  y el AUC de fidaxomicina de 4 veces y 2 veces respectivamente, y un aumento de la  $C_{max}$  y el AUC del principal metabolito activo OP-1118 de 9,5 veces y 4 veces respectivamente. Como no está clara la relevancia clínica de este aumento de la exposición, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la gp-P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona.

#### Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P.

Fidaxomicina puede ser un inhibidor de leve a moderado de la gp-P intestinal. DIFICLIR (200 mg dos veces al día) tuvo un efecto reducido pero no clínicamente relevante sobre la exposición a la digoxina. Sin embargo, no se puede descartar un efecto más amplio sobre sustratos de la gp-P con menor biodisponibilidad, más sensibles a la inhibición de la gp-P intestinal, como el etexilato de dabigatrán.

### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de fidaxomicina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de DIFICLIR durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si fidaxomicina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Aunque no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a fidaxomicina es baja, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con DIFICLIR tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

Fidaxomicina no tuvo efectos sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas.



#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DIFICLIR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de DIFICLIR se basa en los datos de 564 pacientes con ICD tratados con fidaxomicina en estudios de fase 3.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron vómitos (1,2%), náuseas (2,7%) y estreñimiento (1,2%).

##### Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla 1 recoge las reacciones adversas asociadas a la administración de fidaxomicina dos veces al día en el tratamiento de la infección por *C. difficile*, notificadas en al menos dos pacientes, presentadas según el sistema de clasificación por órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		erupción, prurito	reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso		mareo, cefalea, disgeusia	
Trastornos gastrointestinales	vómitos, náuseas, estreñimiento	distensión abdominal, flatulencias, sequedad de boca	
Trastornos hepato biliares		aumento de la alanina aminotransferasa	

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis aguda.

### 5. DATOS FARMACÉUTICOS

#### 5.1 Lista de excipientes

**Núcleo de los comprimidos:** Celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa, butil hidroxitolueno, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio.

**Recubrimiento:** Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol, lecitina (de soja).

#### 5.2 Incompatibilidades

No procede.

#### 5.3 Período de validez

3 años.

#### 5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### 5.5 Naturaleza y contenido del envase

Fascos de HDPE de 30 ml cerrados mediante sellado por inducción, con tapón de polipropileno a prueba de niños; 20 comprimidos recubiertos con película por frasco.

Fascos de HDPE de 60 ml cerrados mediante sellado por inducción, con tapón de polipropileno a prueba de niños; 60 comprimidos recubiertos con película por frasco.

Blisters alu/alu unidosis precortados de 100x1 comprimido recubierto con película (10 comprimidos recubiertos con película por lámina blíster; 10 láminas blíster por envase).

Blisters alu/alu unidosis precortados de 20x1 comprimido recubierto con película (10 comprimidos recubiertos con película por lámina blíster; 2 láminas blíster por envase).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### 5.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### 6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V. - Sylviusweg 62 - 2333 BE Leiden - Países Bajos

### 7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/001-004

### 8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

05/12/2011

### 9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2013

### 10. PRESENTACIONES Y PRECIO

Dificlir 200 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos (blisters unidosis precortados). PVL: 1.500 €. PVP: 1.555,91 €. PVP IVA: 1.618,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Para más información consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Valle Otero  
Lidia García-Agudo  
Inmaculada Guerrero  
Pilar Aznar  
Pedro García-Martos  
Manuel Rodríguez-Iglesias

# Sensibilidad a antifúngicos de especies de *Scopulariopsis* de origen clínico

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

---

## RESUMEN

**Introducción.** *Scopulariopsis* es un hongo saprofito del suelo. En los últimos años se ha incrementado el número y diversidad de las infecciones causadas por este hongo, incluyendo micosis superficiales e invasoras, y se ha descrito resistencia *in vitro* a antifúngicos, aunque existe escasa información al respecto. Nuestro objetivo fue establecer la sensibilidad *in vitro* de especies de origen clínico frente a un amplio número de antifúngicos.

**Material y métodos.** Veintiocho cepas de *Scopulariopsis* (10 *S. brevicaulis*, 7 *S. koningii*, 3 *S. acremonium*, 3 *S. candida*, 3 *S. flava*, 1 *S. brumptii* y 1 *S. fusca*) fueron ensayadas mediante el método Sensititre YeastOne y el de microdilución en caldo, para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente a anfotericina B, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y 5-fluorocitosina, y las concentraciones mínimas efectivas (CME) frente a anidulafungina, caspofungina y micafungina.

**Resultados.** Nuestros datos confirman la alta resistencia *in vitro* a los antifúngicos de *Scopulariopsis*. Anidulafungina, caspofungina, micafungina (CMI  $\geq 8$  mg/L), 5-fluorocitosina (CMI  $\geq 64$  mg/L) y fluconazol (CMI  $\geq 128$  mg/L) fueron inactivas para todas las especies. Las CMI para anfotericina B (rango 2 a  $\geq 8$  mg/L) e itraconazol (0,5 a  $\geq 16$  mg/L) fueron altas. La mejor actividad se observó para posaconazol y voriconazol (0,5 a  $\geq 8$  mg/L). Con el método Sensititre YeastOne se obtuvieron CMI ligeramente inferiores. *Scopulariopsis candida*, *S. flava* y *S. fusca*, fueron las especies más resistentes; *S. acremonium* y *S. brevicaulis* las de CMI más bajas.

**Conclusiones.** Las CMI de todos los antifúngicos ensayados fueron elevadas para *Scopulariopsis*, lo que demuestra que las infecciones causadas por especies de *Scopulariopsis* podrían no responder al tratamiento. En infecciones graves, voriconazol sería una buena elección para el tratamiento, asociado a anfotericina B.

**Palabras clave:** *Scopulariopsis*. Antifúngicos. Hongos filamentosos. Voriconazol. Sensititre YeastOne.

## Antifungal susceptibility of clinical isolates of *Scopulariopsis* species

### ABSTRACT

**Introduction.** *Scopulariopsis* is a common soil saprophyte. In the last years the infections caused by *Scopulariopsis* species have increased, included superficial and invasive mycoses. This fungi has been reported resistant *in vitro* to some antifungal agents, although there is little information about this. The aim of the study was to establish *in vitro* antifungal susceptibility of clinical isolates of *Scopulariopsis* species against to broad-spectrum antifungal agents.

**Methods.** A total of 28 *Scopulariopsis* strains (10 *S. brevicaulis*, 7 *S. koningii*, 3 *S. acremonium*, 3 *S. candida*, 3 *S. flava*, 1 *S. brumptii* and 1 *S. fusca*) were tested using Sensititre YeastOne and broth microdilution methods to determine the minimum inhibitory concentrations (MICs) to amphotericin B, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole and 5-fluorocytosine, and minimum effective concentration (MECs) to anidulafungin, caspofungin and micafungin.

**Results.** Our data confirm the high *in vitro* resistance of *Scopulariopsis* to antifungal agents. Anidulafungin, caspofungin, micafungin (MICs  $\geq 8$  mg/L), 5-fluorocytosine (MICs  $\geq 64$  mg/L), and fluconazole (MICs  $\geq 128$  mg/L) were inactive *in vitro* in all species. MICs of amphotericin B (range 2 to  $\geq 8$  mg/L) and itraconazole (0.5 to  $\geq 16$  mg/L) were high. The best antifungal activity was observed for posaconazole and voriconazole (0.5 to  $\geq 8$  mg/L). With Sensititre YeastOne method MICs obtained slightly lower. *Scopulariopsis candida*, *S. flava* and *S. fusca* were the most resistant species, while *S. acremonium* and *S. brevicaulis* showed the lowest MICs.

**Conclusions.** MICs of all tested antifungal agents for *Scopulariopsis* were very high. Infections caused by *Scopulariopsis* species may not respond to antifungal treatment. Voriconazole is the drug of choice for treatment. We consider it appropriate to add amphotericin B in serious infections.

---

Correspondencia:  
Dr. Pedro García-Martos  
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar.  
Avda. Andalucía, 61-3ªA  
11007 Cádiz (Spain)  
E-mail: pedromartos@hotmail.com

**Key words:** *Scopulariopsis*. Antifungal agents. Filamentous fungi. Voriconazole. Sensititre YeastOne.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado un incremento de infecciones por hongos filamentosos poco habituales cuya sensibilidad a antifúngicos es variable y puede constituir un problema a la hora de instaurar una terapia empírica. El género *Scopulariopsis* se incluye en este grupo de hongos resistentes a un amplio número de antifúngicos<sup>1,2</sup>. Se trata de hongos hifomicetos saprofitos del suelo, aislados con frecuencia de alimentos y una gran variedad de sustratos. Se conocen 11 especies de *Scopulariopsis*: *S. acremonium*, *S. candida* (anamorfo de *Microascus manginii*), *S. brevicaulis*, *S. cinereus* (anamorfo de *Microascus cinereus*), *S. asperula*, *S. brumptii*, *S. flava*, *S. fusca*, *S. koningii*, *S. paisii* (anamorfo de *Microascus cirrosus*) y *S. trigonospora* (anamorfo de *Microascus trigonosporus*)<sup>3</sup>. La mayoría de estas especies, sobre todo *S. brevicaulis*, se asocian con frecuencia con onicomiosis<sup>4,5</sup>, y algunas se han implicado en lesiones dérmicas<sup>6-8</sup>, queratitis<sup>9,10</sup>, sinusitis invasora<sup>11,12</sup>, neumonía<sup>13,14</sup>, endoftalmítis<sup>15</sup>, absceso cerebral<sup>16,17</sup>, meningitis<sup>18</sup>, endocarditis<sup>19</sup> e infección invasora en pacientes con enfermedades graves y factores predisponentes, como trasplante, inmunodepresión, administración de corticosteroides, diálisis peritoneal y cirugía<sup>20-24</sup>.

El tratamiento de las infecciones producidas por *Scopulariopsis* es complicado, dado el alto nivel de resistencia que presentan la mayoría de las especies. Algunos autores han descrito que *S. brevicaulis* es resistente *in vitro* a anfotericina B, fluorocitosina y azoles<sup>1,2</sup>, pero apenas existen estudios sobre la sensibilidad de especies de *Scopulariopsis* a los antifúngicos.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido determinar la sensibilidad de varias especies de *Scopulariopsis* a los antifúngicos de uso habitual, mediante el método comercial Sensititre YeastOne y el método de microdilución en caldo, con el fin de establecer con más precisión el perfil de resistencia de especies de este género diferentes de *S. brevicaulis*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron un total de 28 cepas del género *Scopulariopsis* de origen clínico, productoras de onicomiosis, pertenecientes a 7 especies (10 *S. brevicaulis*, 7 *S. koningii*, 3 *S. acremonium*, 3 *S. candida*, 3 *S. flava*, 1 *S. brumptii* y 1 *S. fusca*). La identificación de las cepas se llevó a cabo mediante el estudio de las características macro y microscópicas de las colonias crecidas en agar de Sabouraud. Se determinó la sensibilidad de estas cepas frente a anfotericina B, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, 5-fluorocitosina, caspofungina, micafungina y anidulafungina, mediante el método Sensititre YeastOne® (Trek Diagnostics System, UK), el cual ha demostrado su utilidad y concordancia con el M38-A2 propuesto por el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) para la determinación de la sensibilidad a los antifúngicos de hongos

filamentosos<sup>25,26</sup>. Este método consiste en una microplaca que contiene los antifúngicos a diluciones crecientes, con un indicador de crecimiento de óxido-reducción (colorante Alamar Blue) que facilita la lectura de los puntos finales por un cambio de color, de azul (negativo) a rojo (positivo).

Paralelamente se ensayó la sensibilidad de las cepas mediante el método de microdilución en caldo propuesto por el CLSI en el documento M38-A2<sup>27</sup>. Los antifúngicos fueron diluidos en dimetil sulfoxido o agua destilada estéril según su solubilidad, preparando una solución madre de 1280 mg/L, a partir de la cual se obtuvieron las concentraciones finales desde 128 mg/L hasta 0,125 mg/L, utilizando como diluyente RPMI 1640 suplementado con glucosa al 2%.

El inóculo se preparó tras cultivo de las cepas en agar de Sabouraud durante siete días a 30°C. La superficie del agar fue inundada con 1 ml de solución salina estéril conteniendo un 0,05% de tween 80 y frotada suavemente con un escobillón para obtener una suspensión de conidios en 5 ml de agua destilada estéril. Esta suspensión se filtró a través de gasa estéril de cuatro dobleces para eliminar las hifas acompañantes, y se diluyó para ajustar la concentración del inóculo en un espectrofotómetro a 530 nm hasta obtener una transmitancia del 80% al 82%, equivalente a una concentración de  $4 \times 10^5$  a  $5 \times 10^6$  conidios/ml. A partir de esta suspensión se efectuó una dilución en caldo RPMI 1640 tamponado con MOPS a pH 7 hasta alcanzar un inóculo final de  $0,4-5 \times 10^4$  conidios/ml. La inoculación de los pocillos de la placa se efectuó con 100  $\mu$ l de esta suspensión. Las placas se incubaron a 35°C durante 72 horas, antes de realizar la lectura definitiva. Todas las pruebas se realizaron por duplicado para evitar errores de técnica. Como CMI (concentración mínima inhibitoria) se consideró la concentración más baja que produjo inhibición del crecimiento. Para equinocandinas se consideró la CME (concentración mínima efectiva), menor concentración que causa cambios estructurales en el hongo, equivalente a la llamada CMI-2 (50% de inhibición del crecimiento)<sup>28</sup>.

Incorporamos en el estudio una cepa de *Aspergillus flavus* ATCC 204304 y otra de *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305, como cepas control.

## RESULTADOS

Fluconazol ( $\geq 128$  mg/L) y 5-fluorocitosina ( $\geq 64$  mg/L) presentaron CMIs muy elevadas para todas las especies de *Scopulariopsis* en los dos métodos de sensibilidad ensayados. Igualmente, todas las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) mostraron CMEs de  $\geq 8$  mg/L en ambos métodos. Con el resto de antifúngicos se obtuvieron CMIs comprendidas entre 1 y  $\geq 8$  mg/L para anfotericina B; 0,5 y  $\geq 16$  mg/L para itraconazol; y 0,5 y  $\geq 8$  mg/L para posaconazol y voriconazol. En la tabla 1 se reflejan las CMIs de anfotericina B, itraconazol, posaconazol y voriconazol, obtenidas con los dos métodos de sensibilidad ensayados para las diferentes especies de *Scopulariopsis*. Con el método Sensititre YeastOne las CMIs son ligeramente inferiores a las del método de microdilución en caldo.

**Tabla 1** Distribución de 28 cepas de especies de *Scopulariopsis* según su sensibilidad a anfotericina B, itraconazol, posaconazol y voriconazol, por el método Sensititre YeastOne y el método de microdilución en caldo (CLSI).

Especie (n)	Antifúngicos	Distribución según sensibilidad (CMI mg/L)					
		Rango	Sensititre YeastOne / Microdilución en caldo				
			0,5	1	2	4	≥8
<i>S. brevicaulis</i> (10)	Anfotericina B	1 - ≥8	1/-	5/3	1/3	3/4	
	Itraconazol	1 - ≥16	1/-	1/3	6/2	2/1	-/4
	Posaconazol	1 - 4	1/-	5/6	4/3	-/1	
	Voriconazol	1 - ≥8	2/-	6/-	2/7	-/3	
<i>C. koningii</i> (7)	Anfotericina B	2 - ≥8	1/-	1/1	3/2	3/4	
	Itraconazol	0,5 - ≥16	-/-	-/1	-/-	-/-	6/6
	Posaconazol	1 - ≥8	1/-	1/-	-/1	-/-	6/6
	Voriconazol	0,5 - ≥8	1/-	-/-	-/-	5/6	
<i>S. acremonium</i> (3)	Anfotericina B	1 - 2	1/-	2/2			
	Itraconazol	2 - 8	1/-	1/1	2/-	-/2	
	Posaconazol	0,5 - 2	2/3				
	Voriconazol	1 - 2	3/-	-/3			
<i>S. candida</i> (3)	Anfotericina B	2 - 4		1/-	2/3		
	Itraconazol	≥16					3/3
	Posaconazol	≥8					3/3
	Voriconazol	4 - ≥8			1/1	2/2	
<i>S. flava</i> (3)	Anfotericina B	4 - ≥8			1/1	2/2	
	Itraconazol	≥16					3/3
	Posaconazol	4 - ≥8			1/1	2/2	
	Voriconazol	2 - ≥8		1/-	-/1	2/2	
<i>S. brumptii</i> (1)	Anfotericina B	≥8				1/1	
	Itraconazol	≥16					1/1
	Posaconazol	4		1/-	-/1		
	Voriconazol	4		1/-	-/1		
<i>S. fusca</i> (1)	Anfotericina B	≥8				1/1	
	Itraconazol	≥16					1/1
	Posaconazol	≥8				1/1	
	Voriconazol	≥8				1/1	

En general, estos antifúngicos mostraron CMIs más elevadas para *S. candida*, *S. flava* y *S. fusca*, mientras que las CMIs de anfotericina B, posaconazol y voriconazol fueron más moderadas para *S. acremonium* y *S. brevicaulis*.

## DISCUSIÓN

En las infecciones por especies de *Scopulariopsis* existe poca experiencia sobre la efectividad de los antifúngicos y no están bien definidas las pautas de tratamiento. La mayoría de los casos han sido tratados con anfotericina B, aunque su efec-

tividad es cuestionable<sup>1,9,28,30-32</sup>. Algunos autores aseguran que la cirugía asociada a combinaciones de antifúngicos, particularmente anfotericina B y azoles, puede mejorar los resultados del tratamiento<sup>1,22,33</sup>.

Existe escasa información sobre la actividad *in vitro* de muchos antifúngicos frente a *Scopulariopsis*. La mayoría de los datos publicados se refieren a la especie *S. brevicaulis* y describen una susceptibilidad moderada a anfotericina B y resistencia a itraconazol, fluconazol y 5-fluorocitosina, aunque los datos son contradictorios, debido probablemente a la variedad de métodos utilizados para determinar la sensibilidad<sup>1,2,11,25,32,34</sup>. Si coinciden todas las publicaciones en que la sensibilidad de *Scopulariopsis* a los antifúngicos disponibles es reducida.

El método elegido por nosotros para determinar la sensibilidad a antifúngicos, Sensititre YeastOne, ha demostrado ser de utilidad para hongos filamentosos, a pesar de que las pruebas de sensibilidad para estos hongos son controvertidas y los resultados *in vitro* pueden no concordar con la respuesta clínica. Su correlación con el método de microdilución en caldo recomendado por el CLSI es satisfactoria. Los resultados obtenidos en nuestro estudio con este método muestran CMIs ligeramente inferiores a las del método de referencia pero coinciden con los publicados por los pocos autores que han realizado estudios de sensibilidad en especies de *Scopulariopsis*. Estos resultados confirman que las equinocandinas, 5-fluorocitosina y fluconazol son ineficaces para *Scopulariopsis*; anfotericina B e itraconazol muestran alguna actividad frente a determinadas especies, mientras que posaconazol y voriconazol son eficaces frente a un número mayor de especies. Aunque nosotros no hemos ensayado la actividad de terbinafina, es eficaz frente a *S. brevicaulis*<sup>2,25</sup> según algunos autores, y otros opinan lo contrario<sup>22,33,35</sup>.

Podemos concluir que las diferentes especies del género *Scopulariopsis* muestran resistencia frente a los antifúngicos de uso habitual en el tratamiento de la infecciones por hongos filamentosos oportunistas; solamente posaconazol y voriconazol parecen ser una buena elección para el tratamiento, asociados a anfotericina B en infecciones graves.

## FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación por parte de organismos públicos ni privados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar C, Pujol I, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of *Scopulariopsis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1520-2.
2. Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. *Scopulariopsis brevicaulis*, a fungal pathogen resistant to broad-spectrum antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2339-41.
3. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi, Electronic version 3.1. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands, and the Rovira i Virgili University, Reus, Spain. 2011.
4. García-Martos P, Domínguez I, Marín P, Linares M, Mira J, Calap J. Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos en Cádiz. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:319-24.
5. Gupta M, Sharma NL, Kanga AK, Mahajan VK, Tegta GR. Onychomycosis: Clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:389-92.
6. Oh BJ, Chae MJ, Cho D, Kee SJ, Shin MG, Shin JH, et al. Infection with *Scopulariopsis brevicaulis* after cosmetic surgery of the face. *Korean J Lab Med* 2006;26:32-5.
7. Wu CY, Lee CH, Lin HL, Wu CS. Cutaneous granulomatous infection caused by *Scopulariopsis brevicaulis*. *Acta Derm Venereol* 2009;89:103-4.
8. Petanović M, Tomić Paradzik M, Kristof Z, Cvitković A, Topolovac Z. *Scopulariopsis brevicaulis* as the cause of dermatomycosis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2010;18:8-13.
9. Lotery AJ, Kerr JR, Page BA. Fungal keratitis caused by *Scopulariopsis brevicaulis*: successful treatment with topical amphotericin B and chloramphenicol without the need for surgical debridement. *Br J Ophthalmol* 1994;78:730.
10. Malecha MA. Fungal keratitis caused by *Scopulariopsis brevicaulis* treated successfully with natamycin. *Cornea* 2004;23:201-3.
11. Gluck O, Segal N, Yariv F, Polachek I, Puterman M, Greenberg D, et al. Pediatric invasive sinonasal *Scopulariopsis brevicaulis*--a case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:891-3.
12. Beltrame A, Sarmati L, Cudillo L, Cerretti R, Picardi A, Anemona L, et al. A fatal case of invasive fungal sinusitis by *Scopulariopsis acremonium* in a bone marrow transplant recipient. *Int J Infect Dis* 2009;13:488-92.
13. Mohammedi I, Piens MA, Audigier-Valette C, Gantier JC, Argaud L, Martin O, et al. Fatal *Microascus trigonosporus* (anamorph *Scopulariopsis*) pneumonia in a bone marrow transplant recipient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:215-7.
14. Yang Q, Wei J, Chen Z. Fatal bronchial invasion of *Scopulariopsis brevicaulis* in an acute monocytic leukemia patient. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:369-71.
15. Mondal KK, Chattopadhyay C, Ray B, Das D, Biswas S, Banerjee P. Corneal ulcer with *Scopulariopsis brevicaulis* and *Staphylococcus aureus*. A rare case report. *J Indian Med Assoc* 2012;110:253-4.
16. Baddley JW, Moser SA, Sutton DA, Pappas PG. *Microascus cinereus* (Anamorph *Scopulariopsis*) brain abscess in a bone marrow transplant recipient. *J Clin Microbiol* 2000;38:395-7.
17. Hart AP, Sutton DA, McFeeley PJ, Kornfeld M. Cerebral phaeohyphomycosis caused by a dematiaceous *Scopulariopsis* species. *Clin Neuropathol* 2001;20:224-8.
18. Nwabuisi C, Salami AK, Abdullahi NA, Agbede OO. *Scopulariopsis* associated meningitis in adult Nigerian AIDS patient--a case report. *West Afr J Med* 2003;22:364-5.
19. Célard M, Dannaoui E, Piens MA, Guého E, Kirkorian G, Greenland T, et al. Early *Microascus cinereus* endocarditis of a prosthetic valve implanted after *Staphylococcus aureus* endocarditis of the native valve. *Clin Infect Dis* 1999;29:691-2.
20. Wuyts WA, Molzahn H, Maertens J, Verbeke EK, Lagrou K, Dupont LJ, et al. Fatal *Scopulariopsis* infection in a lung transplant recipient: a case report. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2301-4.
21. Ng KP, Soo-Hoo TS, Na SL, Gan GG, Sangkar JV, Teh AK. *Scopulariopsis brevicaulis* infection in a patient with acute myeloid leukemia. *Med J Malaysia* 2003;58:608-12.
22. Vignon M, Michonneau D, Baixench MT, Al-Nawakil C, Bouscary D, Buzyn A, et al. Disseminated *Scopulariopsis brevicaulis* infection in an allogeneic stem cell recipient. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1276-7.
23. Salmon A, Debourgogne A, Vasbien M, Clément L, Collomb J, Plénat F, et al. Disseminated *Scopulariopsis brevicaulis* infection in an allogeneic stem cell recipient: case report and review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:508-12.
24. Iwen PC, Schutte SD, Florescu DF, Noel-Hurst RK, Sigler L. Invasive *Scopulariopsis brevicaulis* infection in an immunocompromised patient and review of prior cases caused by *Scopulariopsis* and *Microascus* species. *Med Mycol* 2012;50:561-9.
25. Skóra M, Macura AB. In vitro antifungal susceptibility testing of *Scopulariopsis brevicaulis* strains using agar diffusion method. *Wiad Parazytol* 2011;57:111-6.
26. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Ruesga M, Del Valle O, Pemán J, Cantón E, et al. In Vitro antifungal susceptibility testing of filamentous fungi with Sensititre Yeast One. *Mycoses* 2009;49:293-7.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungals susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi. Approved standard, 2nd ed. M38-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2008.
28. Pastor FJ, Guarro J. Actividad in vitro de las equinocandinas. ¿Cómo debe evaluarse? *Rev Iberoam Micol* 2005;22:133-40.
29. Chung WK, Sung H, Kim MN, Lee MW, Shin JH, Choi JH, et al. Treatment-resistant *Scopulariopsis brevicaulis* infection after filler injection. *Acta Derm Venereol* 2009;89:636-8.
30. Ragge NK, Dean Hart JC, Easty DI, Tyers AG. A case of fungal keratitis caused by *Scopulariopsis brevicaulis*: treatment with antifungal agents and penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1990;74:561-2.

31. Steinbach WJ, Schell WA, Miller JL, Perfect JR, Martin PL. Fatal *Scopulariopsis brevicaulis* infection in a paediatric stem-cell transplant patient treated with voriconazole and caspofungin and a review of *Scopulariopsis* infections in immunocompromised patients. *J Infect* 2004;48:112-6.
32. Carrillo-Muñoz AJ, Santos P, del Valle O, Casals JB, Quindós G. ¿Es activa la anfotericina B frente a hongos dermatofitos y *Scopulariopsis brevicaulis*?. *Rev Esp Quimioter* 2004;17:244-9.
33. Ginarte M, Pereiro M, Fernandez-Redondo V, Toribio J. Plantar infection by *Scopulariopsis brevicaulis*. *Dermatology* 1996;193:149-51.
34. Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberreiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. *Mycoses* 1998;41:309-19.
35. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Cárdenes D, Hernández-Molina JM, Eraso E, Quindós G, et al. Terbinafine susceptibility patterns for onychomycosis-causative dermatophytes and *Scopulariopsis brevicaulis*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:540-3.

María Ángeles Asencio<sup>1</sup>  
María Huertas<sup>1</sup>  
Rafael Carranza<sup>1</sup>  
José María Tenías<sup>2</sup>  
Javier Celis<sup>3</sup>  
Fernando González-del  
Valle<sup>3</sup>

# Estudio microbiológico de los casos de endoftalmitis infecciosa con cultivo positivo en un periodo de 13 años

<sup>1</sup>Laboratorio de Microbiología. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

<sup>2</sup>Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

<sup>3</sup>Servicio de Oftalmología. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

---

## RESUMEN

**Introducción.** Nuestros objetivos son describir el espectro microbiano y la susceptibilidad a los antimicrobianos de los casos de endoftalmitis con cultivo positivo.

**Materiales y métodos.** Estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico microbiológico de endoftalmitis atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital General La Mancha Centro en el periodo 1996-2008.

La identificación de los aislamientos se realizó mediante el sistema automatizado VITEK-2<sup>®</sup> y las galerías Api (BioMérieux, España S.A.). La susceptibilidad a los antimicrobianos se realizó por el sistema VITEK-2<sup>®</sup> (BioMérieux, España S.A.), tiras de E-test (MIC Test Strip, Liofilchem, Italy) y el sistema comercial Sensititre<sup>®</sup> YeastOne (Trek, Diagnostic Systems, Ohio, USA) para las especies de *Candida*.

**Resultados.** De los 63 casos de endoftalmitis, 44 (70%) presentaron cultivo positivo. Tanto en las endoftalmitis postquirúrgicas (EPQ) como postraumáticas (EPT) las bacterias gram-positivas fueron mucho más frecuentes que las bacterias gram-negativas, predominando *Staphylococcus epidermidis* en las EPQ; en las EPT predominó *Bacillus sp.*, aislándose además el 75% del total de hongos aislados. Las cepas aisladas presentaron una sensibilidad del 100% frente a vancomicina, ceftazidima y amikacina, mientras que la resistencia a ciprofloxacino fue mayor del 15%. El tratamiento antifúngico empírico falló en el 50% de los casos. El pronóstico visual fue significativamente menos favorable en las EPT.

**Conclusiones.** En base a la sensibilidad de nuestros aislamientos, vancomicina, ceftazidima y amikacina constituyen buenas opciones para el tratamiento empírico de las endoftalmitis, al contrario que ciprofloxacino. Recomendamos la realización de profilaxis antifúngica después de un traumatismo del globo ocular en medio rural.

**Palabras clave:** Endoftalmitis postquirúrgica, endoftalmitis postraumática, endoftalmitis endógena, queratitis, bacterias grampositivas, estafilococos coagulasa negativa, Vancomicina

## Microbiological study of infectious endophthalmitis with positive culture within a 13 year-period

### ABSTRACT

**Introduction.** Our objectives are to describe the microbial spectrum and antimicrobial susceptibility of isolates from patients with culture-proven endophthalmitis.

**Material and methods.** Retrospective study of patients with microbiological diagnosis of endophthalmitis treated at the Ophthalmology Department of the General Hospital La Mancha Centro in the period 1996-2008.

The identification of isolates was performed using the automated VITEK-2<sup>®</sup> and Api galleries (bioMérieux, Spain SA). The antimicrobial susceptibility was performed by the VITEK-2<sup>®</sup> system (bioMérieux, Spain SA), E-test strips (MIC Test Strip, Liofilchem, Italy) and Sensititre<sup>®</sup> YeastOne trading system (Trek Diagnostic Systems, Ohio, USA) for *Candida* species.

**Results.** Forty four (70%) of 63 cases of endophthalmitis were culture positive. Gram-positive bacteria were much more common than gram-negative bacteria in both postoperative endophthalmitis (POE) and post-traumatic endophthalmitis (PTE). *Staphylococcus epidermidis* was predominant in POE, while *Bacillus sp.* predominated in the PTE; furthermore, the 75% of total fungal isolates corresponded to posttraumatic cases. The isolated strains showed 100% susceptibility to vancomycin, ceftazidime and amikacin, while resistance to ciprofloxacin was greater than 15%. The empirical antifungal therapy failed in 50% of cases. The visual prognosis was significantly less favorable in the PTE.

**Conclusions.** Based on the susceptibility of our isolates, vancomycin, ceftazidime and amikacin are good choices for empirical treatment of endophthalmitis, unlike ciprofloxacin. We recommend conducting antifungal prophylaxis after pene-

---

Correspondencia:  
María Ángeles Asencio Egea  
Laboratorio de Microbiología  
Hospital General La Mancha Centro  
Avenida Constitución 3. 13600, Alcázar de San Juan, Ciudad Real  
E-mail: marian\_asencio@yahoo.es

trating ocular trauma in a rural environment.

**Keywords:** postoperative endophthalmitis, post-traumatic endophthalmitis, endogenous endophthalmitis, keratitis, gram-positive bacteria, coagulase-negative staphylococci, vancomycin

## INTRODUCCIÓN

La endoftalmitis infecciosa constituye una urgencia médica por sus consecuencias devastadoras<sup>1,2</sup>. Los microorganismos pueden alcanzar el globo ocular por inoculación directa tras cirugía (endofalmitis postquirúrgica, EPQ), herida traumática (endofalmitis postraumática, EPT) o queratitis (abscesos corneales), o bien, por diseminación hematogena a partir de una enfermedad sistémica subyacente (endofalmitis endógena, EE). El desarrollo de endofalmitis es debido, probablemente, a diversos factores que incluyen el inóculo y la virulencia del agente patógeno, la edad y el estado inmune del paciente, el tiempo transcurrido entre el daño ocular y el inicio del tratamiento, la antibioterapia elegida y el estado del ojo en ese momento<sup>3-5</sup>. Además, parece establecerse una correlación entre la virulencia del microorganismo causal y el resultado visual, de manera que cuando se aíslan *Staphylococcus aureus* o estreptococos el pronóstico es peor que cuando se aíslan estafilococos coagulasa negativa (ECN)<sup>4,5</sup>.

El tratamiento antimicrobiano precoz es fundamental en el manejo de las endofalmitis<sup>6</sup>, ya que ciertos microorganismos pueden lesionar irreversiblemente la retina en menos de 24 horas<sup>7,8</sup>, con pérdida total de la visión (amaurosis) e incluso del ojo (enucleación). Por ello, se recomienda la vía intravítrea, cuya ventaja radica en conseguir de inmediato una concentración elevada del fármaco en el vítreo. Un tratamiento adecuado incluye la identificación del agente patógeno y la realización de un antibiograma específico, que además nos proporciona información sobre las resistencias en un área determinada, permitiendo así administrar un tratamiento antimicrobiano empírico más dirigido hasta conocer el patógeno implicado.

Nuestros objetivos son describir el espectro microbiano responsable de los casos de endofalmitis con confirmación microbiológica que fueron atendidos en el Hospital General La Mancha Centro (HGMC) durante 13 años, así como la sensibilidad a los antimicrobianos de los distintos aislamientos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de los aislamientos procedentes de pacientes con diagnóstico microbiológico de endofalmitis infecciosa atendidos en el Servicio de Oftalmología del HGMC en un periodo de 13 años (1996-2008). Las fuentes de información han sido la historia clínica del paciente y la base de datos del laboratorio de Microbiología. Las variables recogidas fueron: las muestras clínicas sembradas, los microorganismos aislados, la susceptibilidad a los antimicrobianos de los distintos aislamientos, el tratamiento administrado y las vías de administración, y el resultado clínico (pronóstico visual).

Las muestras enviadas a Microbiología fueron humor vítreo (HV), humor acuoso (HA), exudado conjuntival, cuerpo extraño intraocular (CEIO), absceso corneal, hemocultivo (HC) y otras muestras (aguja de aspiración, lentilla, pestaña y tejido externo). El HV y el HA se inocularon directamente en viales de HC pediátricos (dado el escaso volumen de la muestra) y el CEIO, la aguja de aspiración, la lentilla, la pestaña y el tejido se introdujeron en 0,5 ml de caldo tioglicolato. Los HC se mantuvieron 5 días a 35°C en el sistema automático BacT/ALERT® (BioMérieux, España, S.A.) y el tioglicolato se incubó 7 días a 37°C. Cuando se detectó crecimiento microbiano en los HC o en el tioglicolato, se realizó tinción de gram y pases a los medios de cultivo sólidos adecuados. Las muestras de exudado conjuntival y absceso corneal se sembraron directamente en los medios de cultivo sólidos para aerobiosis (agar sangre y agar chocolate, 5 días a 37°C; el agar chocolate se incubó además en atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>), anaerobiosis (agar Bruce-lla, 5 días a 37°C en atmósfera anaerobia) y para hongos (agar Sabouraud gentamicina-cloranfenicol 5 días a 30°C), reaislando con el asa de siembra en tres estrías para poder estimar la cantidad de crecimiento, y por último, se inocularon en caldo tioglicolato (7 días a 37°C).

Para evitar la confusión con una posible contaminación con la flora saprófita conjuntival, solamente se valoraron los aislamientos con significación clínica (obtenidos en cultivo puro y crecimiento de moderado a abundante, coincidentes con la observación del gram o detectados en varios medios de cultivo sólido)<sup>9</sup>. En las muestras intraoculares todos los aislamientos son significativos.

La identificación de los microorganismos aislados se realizó con el sistema automatizado Vitek-2® (BioMérieux, España, S.A.), utilizándose las galerías Api® (BioMérieux, España, S.A.) para la identificación de estreptococos, bacilos gramnegativos fastidiosos y levaduras. La susceptibilidad a los antimicrobianos se realizó también mediante el sistema Vitek-2® (BioMérieux, España, S.A.) y las tiras de E-test (MIC Test Strip, Liofilchem, Te, Italy). El fungigrama sólo se realizó para las especies de *Candida* mediante el sistema comercial Sensititre® YeastOne (Trek, Diagnostic Systems, Ohio, USA). Para la interpretación de los antibiogramas se han seguido los criterios recomendados por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Las cepas de hongos filamentosos se enviaron al Centro Nacional de Microbiología para su identificación a nivel de especie y realización del fungigrama; la identificación preliminar de género se realizó mediante observación microscópica con azul de lactofenol.

## RESULTADOS

Se identificaron 63 casos de endofalmitis en un periodo de 13 años, el 55% de los cuales fueron postquirúrgicas, el 24% postraumáticas, el 13% endógenas y el 8% restante se correspondieron con queratitis o abscesos corneales. De los 63 casos, 39 fueron hombres (62%) y 24 mujeres (38%), con una edad media de 62,1 años (DE: 20,2; rango de 1 a 92 años). Se aisló el agente patógeno en 44 de los 63 casos, por lo que el rendimiento del cultivo fue del 70%. Hubo dos infecciones



Tabla 1	Muestras clínicas remitidas a Microbiología		
	N	%	Nº cultivos positivos (%)
Humor vítreo	36	51,4	27 (75)
Humor acuoso	5	7,1	3 (60)
Cuerpo extraño intraocular	6	8,6	10 (60)
Exudado conjuntival	6	8,6	6 (100)
Hemocultivo	8	11,4	4 (50)
Absceso corneal	5	7,1	4 (80)
Otras muestras*	4	5,7	4 (100)
TOTAL	70	100	

\*Aguja de aspiración, lentilla, pestaña y tejido externo

mixtas (4,5%), con dos aislamientos en cada una; en total se aislaron 46 microorganismos, correspondiendo a un 76% de bacterias grampositivas (BGP), un 15% de bacterias gram-negativas (BGN) y un 9% de hongos.

Se envió un total de 70 muestras clínicas al laboratorio de Microbiología, en 58 de las cuales (83%) se identificó al menos un microorganismo. El HV fue la muestra más frecuente (51,4%), mientras que el exudado conjuntival fue la más rentable (100%). El resto de muestras clínicas junto con su rentabilidad se muestran en la tabla 1.

La distribución de las especies aisladas en función del tipo de endoftalmitis se muestra en la tabla 2. En las EPQ las BGP fueron siete veces más frecuentes que las BGN (88% vs 12%), con predominio de ECN (48%). Estos resultados son similares a los obtenidos en las EPT, con una frecuencia de grampositivos

ocho veces mayor que de gram-negativos (69% vs 8%); además, en las EPT se aisló el 75% del total de hongos. En las EE predominaron las BGN con un 50% de aislados, dos veces más frecuentes que las BGP y los hongos. Por último, en las queratitis infecciosas los aislados grampositivos fueron también mayoría, aunque solamente tres veces más frecuentes que los gramnegativos (75% vs 25%).

La susceptibilidad de las BGP y las BGN a los antimicrobianos se muestra en las tablas 3 y 4, respectivamente. Destaca el 100% de sensibilidad de los grampositivos a vancomicina y de los gramnegativos a ceftazidima, gentamicina y amikacina. De los aislados fúngicos, los hongos filamentosos fueron resistentes a los azoles testados: *Aspergillus niger* (fluconazol, itraconazol y miconazol) y *Fusarium solani* (fluconazol y voriconazol), presentando sensibilidad solamente a anfotericina B.

Los antibióticos más utilizados fueron vancomicina (82,5%) y ceftazidima (73%). Les siguieron en frecuencia las fluorquinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino) y los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina). Las vías de administración más frecuentemente utilizadas fueron la tópica en forma de colirio (96,8% de los casos) y la intravítrea (63,5%). La vía sistémica se utilizó (tanto oral como intravenosa) en función de la gravedad de la infección.

En 20 casos (31,7%) se constató una evolución clínica desfavorable (desprendimiento de retina, hemovítrea, amaurosis y/o enucleación) y la enucleación se tuvo que practicar en 11 casos (17,4%). Tanto la evolución desfavorable como la enucleación fueron mucho más frecuentes en los casos post-traumáticos (80% y 53%, respectivamente) que en el resto de etiologías, con una diferencia estadísticamente significativa (tabla 5).

Tabla 2	Porcentaje de aislamientos según tipo de endoftalmitis							
	POSTQUIRÚRGICA		POSTRAUMÁTICA		ENDÓGENA		QUERATITIS	
GRAMPOSITIVOS	ECN	48	ECN	31	<i>S. aureus</i>	25	ECN	25
	<i>S. aureus</i>	12	<i>Bacillus</i> sp.	31			<i>S. aureus</i>	25
	Streptococos	20	<i>C. perfringens</i>	7			Streptococos	25
	<i>E. faecalis</i> *	4						
	TOTAL	88		69		25		75
GRAMNEGATIVOS	<i>P. aeruginosa</i>	4	<i>K. oxytoca</i>	8	<i>E. coli</i>	25	<i>P. aeruginosa</i>	25
	<i>P. mirabilis</i>	4			<i>E. cloacae</i>	25		
	<i>H. influenzae</i>	4						
	TOTAL	12		8		50		25
HONGOS			<i>C. lusitanae</i>	7,6	<i>Candida</i> sp.	25		
			<i>A. niger</i>	7,6				
			<i>F. solani</i>	7,6				
	TOTAL			23		25		0

ECN: estafilococos coagulasa negativa (*S. epidermidis*: 36%). \*Infección mixta con *Bacillus* sp.

Tabla 3	Porcentaje de sensibilidad de los aislamientos grampositivos			
	Vancomicina	Cefazolina	Ciprofloxacino	Gentamicina
ECN	100 (16/16)	68,7 (11/16)	75 (12/16)	75 (12/16)
<i>S. aureus</i>	100(4/4)	75 (3/4)	75 (3/4)	100 (4/4)
Estreptococos	100 (6/6)	83,3 (5/6)	100 (6/6)	100 (6/6)
<i>E. faecalis</i>	100 (1/1)	0	0	0
<i>Bacillus</i> sp.	100 (4/4)	-	100 (4/4)	100 (4/4)
TOTAL	100 (31/31)	70 (19/27)	81 (25/31)	84 (26/31)

ECN: estafilococos coagulasa negativa

Tabla 4	Porcentaje de sensibilidad de los aislamientos gramnegativos				
	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina
BGN	100 (6/6)	83,3 (5/6)	100 (6/6)	83,3 (5/6)	100 (6/6)

BGN: bacterias gramnegativas

Tabla 5	Incidencia de eventos adversos en el seguimiento de los pacientes con endoftalmitis		
	N	Evolución desfavorable*	Enucleación**
Postquirúrgica	35	4 (11,4%)	1 (2,9%)
Postrumática	15	12 (80%)	8 (53,3%)
Endógena	8	3 (37,5%)	1 (12,5%)
Queratitis	5	1 (20%)	1 (20%)
TOTAL	63	20	11

Evolución desfavorable: amaurosis, hemovítreo, desprendimiento de retina y/o enucleación. \*p<0,001; \*\*p=0,002

## DISCUSIÓN

En este trabajo describimos un claro predominio de BGP en los aislamientos obtenidos de los casos de endoftalmitis infecciosa atendidos en nuestro hospital, siendo *Staphylococcus epidermidis* y *Bacillus* sp. los microorganismos más frecuentemente aislados en EPQ y EPT, respectivamente. Dada la sensibilidad de nuestros aislamientos, vancomicina, ceftazidima y los aminoglucósidos constituyen buenas opciones terapéuticas, mientras que las fluorquinolonas y los azoles no lo son.

El exudado conjuntival fue la muestra más rentable, a pesar de lo cual, su utilidad es limitada por la posibilidad elevada de contaminación con la flora conjuntival, siendo difícil determinar si el microorganismo aislado es el responsable de la infección. El HV resultó más rentable que el HA, coincidiendo con los resultados obtenidos por otros autores<sup>5,10</sup>. En 1955, Maylath<sup>11</sup> concluyó que el HV era un excelente medio de culti-

vo desprovisto de un sistema de defensa antibacteriano efectivo, a diferencia del HA<sup>12,13</sup>, explicando así el mayor rendimiento del HV en la recuperación del patógeno. Aún así, se recomienda cultivar ambas muestras<sup>14</sup>. El rendimiento de las muestras intraoculares se ve limitado sobre todo por su escaso volumen, de manera que los falsos negativos del cultivo se podrían solventar mediante la realización de técnicas de biología molecular como la PCR<sup>15</sup>.

Nuestros porcentajes de aislamientos son muy parecidos a los obtenidos por otros autores<sup>16,17</sup>; nosotros presentamos un porcentaje ligeramente mayor de BGN que Almeida y Benz<sup>16,17</sup>, mientras que Kunimoto et al. presentan prácticamente el doble de aislamientos correspondientes a BGN y hongos que de BGP<sup>18,19</sup>. Eser et al. muestran también un predominio de aislamientos gram-positivos, pero solamente el doble que los gram-negativos (64% vs 33%)<sup>20</sup>; en nuestra serie las BGP se aislaron con una frecuencia 5 veces mayor que las gramnegativas, pre-

**Tabla 6** Sensibilidad de los aislamientos obtenidos en distintos estudios

	HGMC		Kunimoto <sup>18</sup>		Almeida <sup>16</sup>		Benz <sup>17</sup>	
	BGP	BGN	BGP	BGN	BGP	BGN	BGP	BGN
Vancomicina	100	-	90	-	-	-	100	-
Cefazolina	73	-	85	-	-	-	67	-
Ceftazidima	-	100	-	64	-	-	-	80
Ciprofloxacino	84	83	90	100	57	100	68	94
Gentamicina	87	100	88	59	81	77	78	75
Amikacina	-	100	-	-	-	-	-	81

HGMC: Hospital General La Mancha Centro. BGP: bacterias grampositivas. BGN: bacterias gramnegativas

dominando los ECN, al igual que en todos los estudios revisados<sup>16-20</sup>.

Todas las BGP aisladas en nuestro estudio fueron sensibles a vancomicina. Tanto Benz como Eser obtienen los mismos resultados que nosotros<sup>17,20</sup>, mientras que Kunimoto et al. presentan un 10% de resistencias (tabla 6)<sup>18,19</sup>. La aparición de cepas resistentes a vancomicina en España podría plantear un problema importante en el tratamiento futuro de las endoftalmitis. En general, nuestras cepas grampositivas fueron más sensibles a cefazolina, ciprofloxacino y gentamicina que las de Benz y Almeida<sup>16,17</sup>. Por otra parte, nuestros aislados gramnegativos conservan un 100% de sensibilidad frente a ceftazidima, gentamicina y amikacina y, sin embargo, presentan mayor resistencia a ciprofloxacino, lo que probablemente se relacione con su amplio uso durante más de 20 años. Por ello, no se recomienda el uso de ciprofloxacino en monoterapia ni como profiláctico ni para tratamiento empírico de endoftalmitis. Actualmente se recurre a las quinolonas de 4ª generación, como moxifloxacino, por presentar un menor riesgo de desarrollar resistencias, mejor espectro de acción frente a BGP y muy buena penetración ocular<sup>21,22</sup>; sin embargo, hay estudios que muestran la aparición de endoftalmitis a pesar del uso preventivo de moxifloxacino<sup>23</sup>.

Los antimicrobianos utilizados en terapia empírica fueron elegidos atendiendo a las recomendaciones internacionales y al conocimiento de la sensibilidad de los aislamientos que se iban obteniendo en nuestro medio. Aunque los grampositivos son los principales responsables de endoftalmitis, se recomienda asociar en terapia empírica antimicrobianos de amplio espectro de manera que la cobertura incluya también a gramnegativos, seleccionando los antibióticos en función del tipo de endoftalmitis a fin de tratar los microorganismos más frecuentes. El tratamiento antifúngico empírico falló en la mitad de los casos, si bien, las endoftalmitis fúngicas son difíciles de tratar y, generalmente, presentan un pronóstico visual desfavorable<sup>24-26</sup>. Basándonos en la frecuencia de aislamientos fúngicos en las EPT de nuestra serie y el pronóstico desfavorable de las mismas (significativamente peor que el resto de etiologías), recomendamos valorar la administración de antifúngicos de forma em-

pírica cuando exista sospecha de contaminación con hongos ambientales (traumatismos con materia vegetal) hasta el conocimiento de los resultados de Microbiología.

Este trabajo presenta las limitaciones de un estudio retrospectivo en cuanto a un mayor riesgo de presentar sesgos de información. Para obtener datos más concluyentes sería necesario realizar estudios multicéntricos con series de mayor tamaño e incluir antimicrobianos de uso más reciente como moxifloxacino, linezolid o incluso daptomicina, por su mejor penetración ocular.

En conclusión, los aislamientos grampositivos predominan en prácticamente todos los tipos de endoftalmitis. Vancomicina, ceftazidima y amikacina constituyen buenas opciones para el tratamiento empírico de endoftalmitis en nuestra área. Sería conveniente considerar la realización de profilaxis antifúngica tras un traumatismo del globo ocular en medio rural.

## FINANCIACIÓN

Este estudio forma parte de una tesis doctoral que ha sido financiada por la Fundación Sociosanitaria de Castilla La Mancha (FISCAM) [PI-2009/47].

## BIBLIOGRAFÍA

1. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Arch Ophthalmol 1995; 113:1479-96.
2. Okhravi N, Towler HM, Hykin P, Matheson M, Lightman S. Assessment of a standard treatment protocol on visual outcome following presumed bacterial endophthalmitis. Br J Ophthalmol 1997; 81:719-25.
3. Semmens JB, Li J, Morlet N, Ng J. Trends in cataract surgery and postoperative endophthalmitis in Western Australia (1980-1998): the Endophthalmitis Population Study of Western Australia. Clin Experiment Ophthalmol 2003; 31:213-9.

4. Lundstrom M, Wejde G, Stenevi U, Thorburn W, Montan P. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114:866-70.
5. Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, Foster CS. Infectious endophthalmitis. Review of 36 cases. *Ophthalmology* 1982; 89:921-9.
6. Peyman GA, Bassili SS. A practical guideline for management of endophthalmitis. *Ophthalmic Surg* 1995; 26:294-303.
7. Jett BD, Jensen HG, Nordquist RE, Gilmore MS. Contribution of the pAD1-encoded cytolysin to the severity of experimental *Enterococcus faecalis* endophthalmitis. *Infect Immun* 1992; 60:2445-52.
8. Boldt HC, Pulido JS, Blodi CF, Folk JC, Weingeist TA. Rural endophthalmitis. *Ophthalmology* 1989; 96:1722-6.
9. Forster RK. Endophthalmitis. In: Tasman WS, Jaeger EA, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 1-22.
10. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98:639-49; discussion 50.
11. Maylath FR LH. Study of experimental intraocular infection. I. The recoverability of organism inoculated into ocular tissues and fluids. II. The influence of antibiotics and cortisone, alone and combined, on intraocular growth of these organism. *Am J Ophthalmol* 1955; 40:59-101.
12. Dickey JB, Thompson KD, Jay WM. Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:278-82.
13. Sen DK, Sarin GS, Saha K. Immunoglobulins in human aqueous humour. *Br J Ophthalmol* 1977; 61:216-7.
14. Forster RK, Zachary IG, Cottingham AJ Jr, Norton EW. Further observations on the diagnosis, cause and treatment of endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1976; 81:52-6.
15. Therese KL, Anand AR, Madhavan HN. Polymerase chain reaction in the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1078-82.
16. Almeida DR, Miller D, Alfonso EC. Anterior chamber and vitreous concordance in endophthalmitis: implications for prophylaxis. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:1136-9.
17. Benz MS, Scott IU, Flynn HW Jr, Unonius N, Miller D. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:38-42.
18. Kunimoto DY, Das T, Sharma S, Jalali S, Majji AB, Gopinathan U, et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. *Endophthalmitis Research Group*. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:240-2.
19. Kunimoto DY, Das T, Sharma S, Jalali S, Majji AB, Gopinathan U, et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part II. Posttraumatic endophthalmitis. *Endophthalmitis Research Group*. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:242-4.
20. Eser I, Kapran Z, Altan T, Ozel Karatas M, Aydin D, Okayqun E, et al. Isolates and antibiotic sensitivity of eighty culture-proven endophthalmitis cases from Istanbul. *Ophthalmologica* 2008; 222:157-60.
21. O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1790-800.
22. Scoper SV. Review of third- and fourth-generation fluorquinolones in ophthalmology: invitro and in-vivo efficacy. *Adv Ther* 2008; 25: 979-94.
23. Deramo VA, Lai JC, Fastenberg DM, Udell IJ. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:721-5.
24. Carranza R, López N, González F, Domínguez J, Amigo A, Martínez F. Perforación ocular en medio agrario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16:377-8.
25. Narang S, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Ram J, Pandav SS, et al. Fungal endophthalmitis following cataract surgery: clinical presentation, microbiological spectrum, and outcome. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:609-17.
26. Fajardo Olivares M, Fernández de Arévalo B, Marañón Prat Y, Blanco Palenciano J. Endoftalmitis por *Aspergillus fumigatus* tras desprendimiento de retina. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23:104-6.

Sonia Miguélez-Ferreiro<sup>1</sup>  
Elena Moreno-Sánchez<sup>2</sup>  
María Gutiérrez-de Antonio<sup>1</sup>  
Susana Hernando-Real<sup>3</sup>

# Prescripción de antibióticos y cambios en las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Segovia (2007-2011)

<sup>1</sup>Centro de Salud Segovia I.

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Primaria de Segovia

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología del Hospital General de Segovia

## RESUMEN

**Introducción.** Se analizó la prescripción de antibióticos y las resistencias de patógenos respiratorios y urinarios más frecuentes del Área de Salud de Segovia durante el periodo 2007-2011 para determinar su variabilidad, su tendencia temporal y su posible correlación con los cambios en los patrones de las resistencias microbianas.

**Material y métodos.** Estudio transversal retrospectivo. El consumo de antibióticos se expresó en dosis diaria definida (DDD) por 1000 habitantes día (DHD). La resistencia se expresó en porcentajes. El análisis de tendencias se realizó con los coeficientes de correlación de Spearman y de Pearson.

**Resultados.** La prescripción media de antibióticos fue 14,17 DHD, el coeficiente y razón de variación 38,93% y 17,94. Las penicilinas fueron el grupo más prescrito (73%). La ubicación rural, la ausencia de formación MIR, la distancia al hospital y el porcentaje de pacientes >65 años, mostraron relación significativa con mayor prescripción de antibióticos. Las resistencias de *E. coli* a cotrimoxazol y de *H. influenzae* a amoxicilina descendieron un 8% y la de *S. pyogenes* a eritromicina un 5%. Las resistencias de *S. pneumoniae* a penicilina y de *E. coli* a cefalosporinas aumentaron ambas un 12%. La correlación entre prescripción antibiótica y resistencias antimicrobianas no mostró resultados significativos.

**Conclusiones.** La prescripción de antibióticos descendió un 3,2% durante el periodo mientras que el uso de fármacos de amplio espectro se incrementó. La variabilidad entre médicos prescriptores fue importante, geográfica e interindividualmente. No se obtuvieron datos concluyentes de correlación entre prescripción antibiótica y resistencias.

**PALABRAS CLAVE:** antibióticos, resistencia bacteriana, prescripción, variabilidad, microorganismos.

Correspondencia:  
Sonia Miguélez Ferreiro  
Centro de Salud Segovia I  
Calle Santo Tomás 9  
40002- SEGOVIA  
E-mail: tormentabranca@hotmail.com

## Antibiotic prescribing and changes in antimicrobial resistances in the health area of Segovia (Spain) during the period between 2007 and 2011

### ABSTRACT

**Introduction.** We analyzed the antibiotic prescribing and resistances of respiratory and urinary pathogens more common in the Health Area of Segovia in the period 2007-2011. The aim of the study was to investigate variability, time trends of antibiotic prescribing and correlation with changes in the antimicrobial resistance patterns.

**Material and methods.** Retrospective cross-sectional study. Antibiotic consumption was expressed in defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants per day (DHD). The antimicrobial resistance was expressed in percentages. Trend analysis was performed testing Spearman and Pearson correlation coefficients.

**Results.** The average antibiotic prescribing was 14.17 DHD, the coefficient and low ratio was 38.93% and 17.94. Penicillins was the most prescribed group (73%). Rural localization, lack of training MIR, distance to hospital and percentage of patients >65 years; showed significant association with increased antibiotic prescribing. Resistance of *E. coli* to cotrimoxazole and resistance of *H. influenzae* to amoxicillin decreased both by 8%. Resistance of *S. pyogenes* to erythromycin decreased by 5%. Resistances of *S. pneumoniae* to penicillin and *E. coli* to cephalosporins were both increased by 12%. Correlation between antibiotic prescription and resistances did not show significative results.

**Conclusions.** Prescribing of antibiotics decreased by 3.2% during the period. The use of broad-spectrum antibiotics was increased. Geographic wide variation in antibiotic prescribing was detected, also between physicians. There were not obtained conclusive data from the correlation between antibiotic prescribing and antimicrobial resistance.

**KEYWORDS:** antibiotics, antimicrobial resistance, prescribing, variability, microorganisms.

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la existencia de microorganismos resistentes a antibióticos se remonta a los años 50, cuando se descubrió la primera cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina<sup>1</sup>. Posteriormente se ha descubierto la existencia de muchas otras bacterias resistentes a antibióticos<sup>2</sup>.

El fenómeno de resistencia como forma de protección de los microorganismos contra el entorno está determinado genéticamente y es un proceso de selección natural<sup>3,4</sup>. En las últimas décadas ha sufrido un aumento asociado al uso de antibióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades humanas y animales<sup>3,5</sup>. El exceso de prescripción, con demasiada frecuencia innecesaria (infecciones víricas), mayoritariamente empírica, con una selección inadecuada del fármaco, abusando de antibióticos de amplio espectro y usando pautas con dosis o duración inadecuadas, la automedicación e incumplimiento terapéutico, entre otros muchos factores<sup>6</sup>, han supuesto una presión selectiva sobre las bacterias, que ha favorecido la prevalencia de las más resistentes y ha acelerado el proceso natural de adquisición de resistencias<sup>2,4,7</sup>.

La magnitud de las consecuencias presentes y futuras y su repercusión mundial han hecho de la situación actual un problema de salud pública<sup>4,8</sup>. La aparición de microorganismos cuya resistencia a antibióticos impida su tratamiento y permita su expansión, aumentando la morbilidad, la letalidad, la utilización de servicios sanitarios y el gasto sanitario, es un miedo latente que preocupa a los expertos de salud pública, clínicos y epidemiólogos<sup>4,6,7</sup>.

Si analizamos la situación en Europa, se observa un patrón de resistencias bacterianas norte-sur correlacionado con el patrón de prescripción de antibióticos. Los países del sur presentan mayor consumo de antibióticos y mayores prevalencias de resistencias que los nórdicos y centroeuropeos<sup>9</sup>. España se sitúa en una posición intermedia dentro de Europa en lo que se refiere al consumo de antibióticos (rango 17,01-24,06 DHD)<sup>10</sup> con una media en el periodo 1997-2009 de 20,15 DHD<sup>11</sup>. Respecto a las resistencias en España, son altas para gérmenes causantes principalmente de infecciones comunitarias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* o *Salmonella typhimurium* entre otros<sup>12</sup>.

Dado que atención primaria es el ámbito de prescripción de aproximadamente el 90% de estos antibióticos<sup>13</sup>, hemos planteado un estudio en el área de salud de Segovia centrándonos en las infecciones respiratorias y urinarias, las más frecuentes en las consultas de atención primaria. El objetivo ha sido describir las tendencias y variabilidad en la prescripción antibiótica, identificar factores explicativos de las mismas y analizar su posible relación con la evolución de las resistencias a antimicrobianos de estos patógenos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal retrospectivo. Se incluyeron todos los médicos de atención primaria prescriptores de antibióticos

(179 médicos) del Área de Salud de Segovia, constituida por 159.322 habitantes (población total a 1 de enero de 2007)<sup>14</sup> distribuidos en 16 Zonas Básicas de salud. Se excluyeron los pediatras. El periodo de estudio fue del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011. Los datos de prescripción se obtuvieron del Sistema de Información de la Prestación Farmacéutica (Concylia) del Servicio de Salud de Castilla y León, que procesa toda la información sobre las recetas facturadas con cargo al Sistema Nacional de Salud. Se evaluaron todas las recetas de prescripción de antibióticos del Grupo Terapéutico J01 (antibacterianos de uso sistémico) según el *Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC)*<sup>15</sup>. El consumo se expresó en número de DDD (Dosis Diaria Definida) por 1000 habitantes día (DHD). Se utilizaron datos ajustados por edad de la población atendida.

Se analizaron las resistencias de los patógenos más frecuentemente implicados en patología respiratoria alta (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*) e infección urinaria no complicada (*E. coli*). La información fue proporcionada por el Servicio de Microbiología del Complejo Asistencial de Segovia, expresándose en porcentaje de cepas resistentes. Para su clasificación se siguieron los criterios vigentes del CLSI (*Clinical Laboratory and Standards Institute*).

Como factores que pudieran influir en la variabilidad de la prescripción se analizaron: edad, sexo, formación MIR, antigüedad en la plaza, situación laboral (propietario o interino), número de pacientes (población asignada por médico según la base de datos de Tarjeta Sanitaria), porcentaje de pacientes mayores de 65 años, presión asistencial (promedio de pacientes atendidos diariamente), ubicación de la consulta y distancia al hospital de referencia. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS 15.0.

Para efectuar el contraste de medias se utilizó el test de T-Student para muestras independientes, tras comprobar mediante el test de Kolmogorov-Smirnov que la variable dependiente (DHD antibióticos) cumplía criterio de normalidad. Las variables cuantitativas se analizaron con los coeficientes de correlación de Pearson o el coeficiente Rho de Spearman, en función de la normalidad o no de las variables. Se fijó la significación estadística en  $p < 0,05$ . Como indicadores de la variabilidad se emplearon la razón de variación y el coeficiente de variación<sup>16,17</sup>.

## RESULTADOS

Se analizaron datos de 179 médicos con una media de 783 pacientes por cupo, siendo el 26,21% mayores de 65 años. El promedio de presión asistencial fue de 24,34 (DE 10,69) pacientes por consulta y día. El tiempo medio de ocupación del médico en la plaza fue 5,77 años (DE 2,49). La distancia media al hospital de referencia fue 35,57 km (DE 27,62). La edad mínima fue 36 años y la máxima 68 años, con una media de 54,75 años. El 51,4 % fueron hombres. El 67% trabajaban en medio rural y el 33% en medio urbano. El 72% de los médicos tenían su plaza en propiedad. El 54,8 % tenían formación MIR.

**Tabla 1** Prescripción media anual por subgrupo de antibióticos (DHD) y porcentajes en el Área de Salud de Segovia en el periodo 2007-2011.

SUBGRUPO TERAPÉUTICO	DHD	%
J01C / BETALACTÁMICOS PENICILINAS	11,01	73
J01M / QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS	1,47	10
J01D / OTROS BETALACTÁMICOS	1,18	8
J01F / MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS	1,02	7
J01E / SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA	0,21	1
J01X / OTROS ANTIBACTERIANOS	0,15	1

DHD: Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día

Durante el periodo de estudio el consumo de antibióticos mostró un descenso del 3,2 % en la DHD, pasando de 16,31 DHD en 2007 a 15,79 DHD en 2011 y del 4,6 % en la DDD pasando de 175.004 DDD en 2007 a 166.865 DDD en 2011. La media total del periodo fue de 169.667 DDD y 14,17 DHD. El coeficiente de variación fue de 38,93 % y el rango 2,1 y 37,67 DHD (razón de variación: 17,94). En las figuras 1 y 2 se detalla la evolución anual de la DHD por grupo y principio activo respectivamente.

El subgrupo J01C, penicilinas, supuso el 73% de las prescripciones con una media global de 11,01 DHD, seguido del subgrupo J01M, las fluoroquinolonas (tabla 1). El ratio de prescripción de amoxicilina-clavulánico respecto amoxicilina fue de 1,12 (figura 3). No se han apreciado diferencias significativas en la prescripción en función del sexo ni de la situación laboral. Sí se observaron diferencias significativas en base a la formación MIR, siendo menor la prescripción de antibióticos en aquellos que sí tenían la formación (DHD 13,17 vs 15,33  $p=0,009$ ). También se observaron diferencias significativas según la ubicación de la consulta en aquellos médicos que desarrollaban su labor en zonas rurales (DHD 15,44 vs 11,57;  $p=0,000$ ).

Se ha observado correlación entre DHD de antibióticos y el porcentaje de pacientes mayores de 65 años en el cupo (coeficiente de correlación de Pearson: 0,182  $p=0,015$ ) y la distancia al hospital (coeficiente de correlación de Pearson: 0,241  $p=0,01$ ). La presión asistencial, la edad y tiempo de ocupación de la plaza no mostraron correlación.

La tabla 2 muestra los patrones de resistencias a los antibióticos de uso más habitual. Se ha visto que durante el periodo estudiado la resistencia media de *S. pneumoniae* a penicilina ha sido de 30,8%, de *S. pyogenes* a eritromicina 6,6% y *E. coli* a ciprofloxacino 28,4%. Destacaron un descenso del 8% de las resistencias de *E. coli* a cotrimoxazol (38% en 2007, 30% en 2011) y de *H. influenzae* a amoxicilina (30% a 22%).

La resistencia a eritromicina de *S. pyogenes* pasó del 12% en 2008 al 7% en 2011 (descenso del 5%). Se observa un aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina del 30% al 42% (incremento del 12%). También se ha visto un aumento de la resistencia de *E. coli* para cefalosporinas del 12% en todo el periodo.

No se observaron correlaciones significativas entre la prescripción de antibióticos y la evolución de las resistencias bacterianas. Si se observó correlación entre el porcentaje de cepas de *E. coli* productoras de BLEE (Beta-lactamasas de espectro extendido) y la prescripción de cefalosporinas de 3ª generación dado que, a pesar de no alcanzar la significación estadística, se obtiene un coeficiente de correlación de Pearson de 0,555.

## DISCUSIÓN

La aparición de resistencias bacterianas es un fenómeno que ha ido en aumento y que hoy por hoy no se puede evitar. Conocer los patrones de resistencia local y modificar los factores que están favoreciendo su aumento puede ser un modo de enlentecer este proceso. Uno de los factores implicados es el aumento en el consumo de antibióticos<sup>2,3</sup>. Describir las tendencias y la variabilidad en la prescripción antibiótica en el área de salud de Segovia, identificar factores que las expliquen y analizar su posible relación con la evolución de las resistencias microbianas ha sido el objetivo de nuestro estudio. Estos datos son imprescindibles para iniciar una línea de trabajo que permita conocer las características de prescripción antibiótica en nuestra área, mejorarlas y adecuarlas a los patrones de susceptibilidad y de resistencias bacterianas existentes en la zona.

La interpretación de los resultados de nuestro estudio ha de hacerse teniendo en cuenta limitaciones. Se han analizado datos de prescripción de atención primaria, sin incluir datos de prescripción hospitalaria, pediátrica, ámbito privado y de automedicación. Se desconoce también el motivo de prescripción, así como el grado de cumplimiento terapéutico en cuanto al consumo. Por ello, los valores de DHD encontrados se alejan ligeramente del valor real, que sería previsiblemente mayor. El uso de DDD tiene también ciertas limitaciones que han de tenerse en cuenta<sup>18</sup>. Los datos de resistencia utilizados se basaron exclusivamente en hallazgos microbiológicos, sin tener en cuenta criterios clínicos. Respecto a los datos de prescripción se descarta, en principio, la existencia de inexactitudes (datos obtenidos de Concyli), por lo que la variabilidad apreciada no puede atribuirse a variaciones aparentes o ficticias, pero hay que tener en cuenta posibles sesgos o errores en la recogida y análisis de datos. Aunque el valor de DHD sí se ha calculado ajustando la población por grupos de edad, cuando hablamos de variabilidad no se valora el tipo población atendida ni la susceptibilidad a las infecciones objeto del estudio.

En el caso de Segovia la variabilidad que se observa no es sólo geográfica, sino también entre médicos, mostrando diferencias que alcanzan casi 40 DHD entre el médico que más prescribe y el que menos lo hace. La decisión de tratar o no

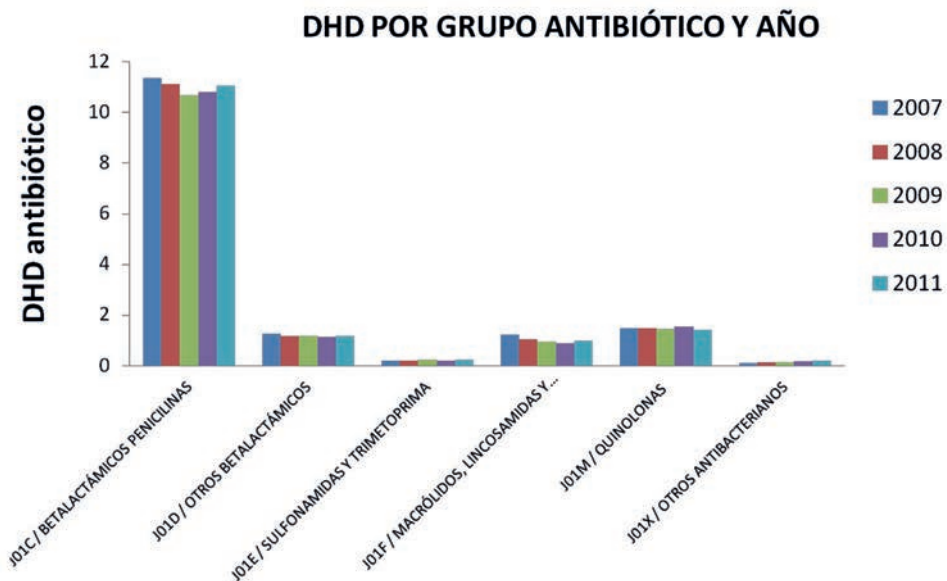


Figura 1 Prescripción por grupo de antibióticos (en DHD) por año. DHD: Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día

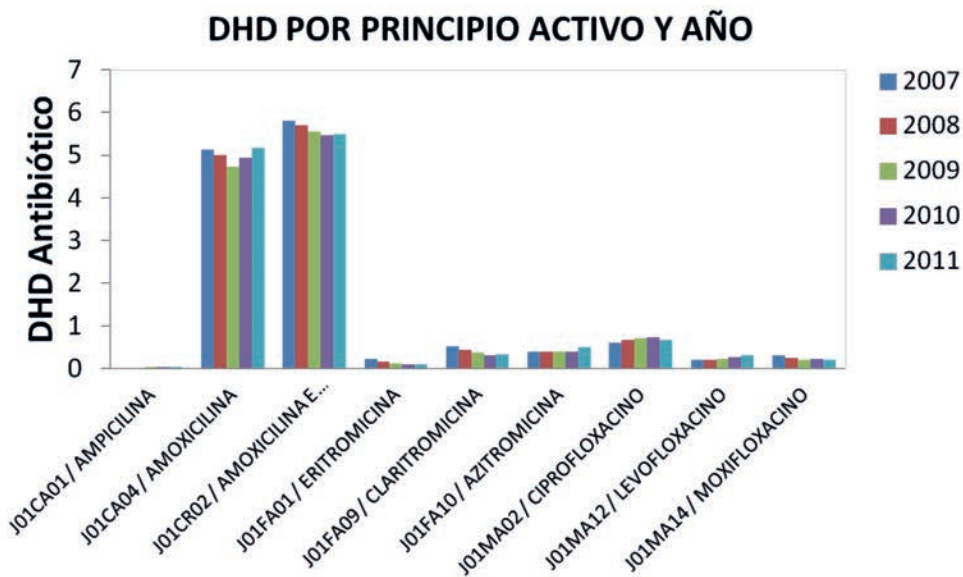
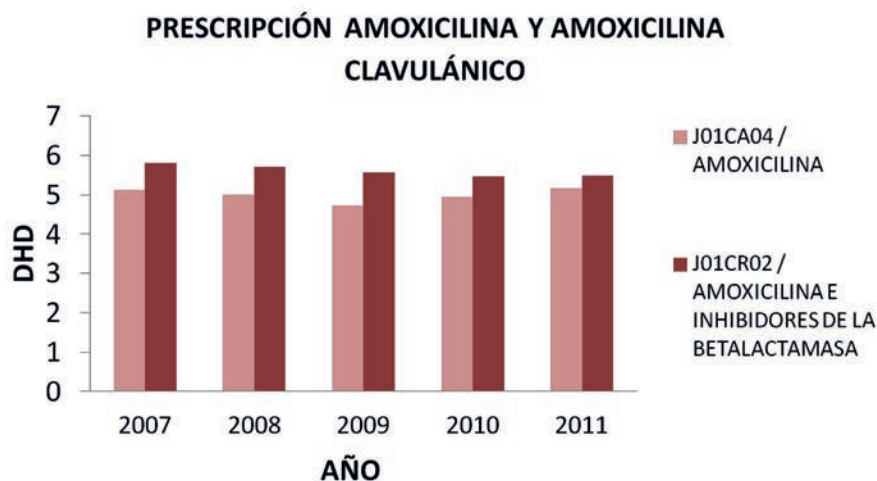


Figura 2 Prescripción por principio activo de antibiótico (en DHD) por año. DHD: Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día.





**Figura 3** Relación entre la prescripción de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico. Razón 1,12.

una patología a priori de causa desconocida y la elección del antibiótico, están influenciadas por múltiples factores que interactúan en la práctica médica e intervienen en la toma de decisiones. La formación, lugar de trabajo, experiencia personal, "patrones" y "estilos" de práctica clínica del médico; pero también por las características de los pacientes, procesos infecciosos y su epidemiología, la estructura demográfica de la población y del propio sistema sanitario y sus recursos, y como no, la industria farmacéutica, son algunos de esos factores que contribuyen a esta variabilidad en la prescripción<sup>24,26</sup>.

De todos los factores implicados, la incertidumbre (falta de evidencia científica) y el estilo de práctica clínica, son los mayores determinantes de variabilidad según los expertos<sup>25, 27,28</sup>. Mejorar la formación, difundir el conocimiento de los datos de resistencias locales y la documentación científica existente ayudarían a hacer de la prescripción un acto más racional basado en evidencias científicas y criterios comunes (no opiniones individuales) que apoyarían la toma de decisiones y por tanto contribuirían a disminuir esta variabilidad. Esto se observa por ejemplo con los médicos formados vía MIR, quienes prescriben menos antibióticos que los que carecen de esa formación.

A pesar de que la prescripción de antibióticos descendió en el periodo, el uso de fármacos de amplio espectro se ha incrementado respecto años anteriores. Los grupos de antibióticos más frecuentemente usados y los porcentajes de prescripción encontrados (tabla 1) son concordantes con los referidos para España para el periodo 1997-2009 en el informe de Lázaro<sup>11</sup>. Sin embargo la DHD media global de nuestro estu-

dio 14,17 ha sido inferior a la española (DHD de 20,15), y a la segoviana de años anteriores (DHD 18,06)<sup>19</sup> y muy inferior a la de estudios realizados en otras áreas de Castilla y León, como Valladolid, con un consumo de 22,5 DHD en el periodo 1996-2000<sup>20</sup>, Ávila con un consumo de 26,91 DHD<sup>21</sup> en 2005, o Zamora con 19,42 DHD en el periodo 1996-2005<sup>22</sup>. Se ha visto además una disminución en el consumo global, mientras que los datos estatales muestran un descenso en el consumo de 1996 a 2005 y un consumo mantenido en los últimos años<sup>11</sup>. Hemos de tener en cuenta que el estudio de comparación tuvo una duración de 12 años, y el nuestro refleja datos de cinco años. El subgrupo J01C fue el más prescrito, 73% del total de las DHD, aumentando respecto al de años anteriores que era de 64,42%<sup>19</sup>. El segundo subgrupo más prescrito fueron las quinolonas, a diferencia del periodo anterior que eran los macrólidos<sup>19</sup>. Respecto al aumento del uso de fármacos de mayor espectro, hemos visto que las dosis de amoxicilina-clavulánico superan ligeramente las de amoxicilina sola y las dosis de cefalosporinas en general también se han visto incrementadas siguiendo el repunte del estudio previo<sup>19</sup>. En general, en España, el uso de antibióticos de amplio espectro es elevado en comparación con otros países europeos<sup>23</sup>. Habría que analizar en profundidad los factores que lo justifican, ya que no estaría basado clínica ni epidemiológicamente, ya que las infecciones bacterianas que con más frecuencia se atienden en atención primaria no son productoras de betalactamasas. El desconocimiento de las indicaciones farmacológicas, de los espectros de sensibilidad bacteriana local, así como la influencia de la industria farmacéutica, podrían tener relación con estos datos.

Tabla 2 Tendencias evolutivas en las resistencias bacterianas a antibióticos expresadas en porcentaje y por año.

<i>E. coli</i>	2007	2008	2009	2010	2011
Amoxicilina/clavulánico	22	25	22	21	21
Cefazolina	14	15	15	16	19
Cefuroxima	11	11	11	12	14
Cefotaxima	5	4	5	7	9
A. nalidixico	43	40	40	39	42
Norfloxacin	30	32	29	29	30
Ciprofloxacino	32	27	27	27	29
Nitrofurantoína	6	5	5	3	3
Cotrimoxazol	38	37	32	34	30
Fosfomicina	3	3	3	4	3
<i>S. pyogenes</i>	2007	2008	2009	2010	2011
Penicilina	0	0	0	0	0
Eritromicina	0	12	8	6	7
Clindamicina	0	2	4	1	3
<i>S. pneumoniae</i>	2007	2008	2009	2010	2011
Penicilina (sensibilidad disminuida)	30	22	24	36	42
Eritromicina	28	21	22	32	31
Cefotaxima	8	4	<1	4	5
<i>H. influenzae</i>	2007	2008	2009	2010	2011
Amoxicilina	30	16	16	14	22
Amoxicilina/clavulánico	0	0	1,17	0	0
Azitromicina	0	0	0	0	0
Cefuroxima	0	0	0	0	2,6
Cefotaxima	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i> BLEE	2007	2008	2009	2010	2011
	3,04	3,08	4,8	8	8,6

DHD: Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día

El mayor consumo se realiza a expensas de las zonas rurales con diferencias de casi 4 DHD respecto a las urbanas, datos que se alejan bastante de estudios como el de Ávila, donde las diferencias entre área rural y urbana alcanzan poco más del doble<sup>21</sup> y del estudio realizado en Valladolid que muestra un consumo mayor en el área urbana<sup>24</sup>. Las zonas más distantes al hospital de referencia y con cupos de población de más edad son también áreas con mayor consumo de antibióticos. Estas tres variables habitualmente están relacionadas entre sí. Las zonas rurales suelen presentar una población con mayor

envejecimiento, gran comorbilidad y bajo nivel sociocultural. Además presentan menor accesibilidad a los hospitales de referencia debido a la mayor distancia e incluso a los propios centros de salud por la menor periodicidad de las consultas respecto las urbanas. Estas características explican, en parte, la mayor disposición de estos pacientes para acudir al médico<sup>25</sup>. Por otro lado la incertidumbre etiológica y evolutiva asociada a los procesos clínicos en general, y a las infecciones en particular, más común en estas zonas y tipos de pacientes con dificultad de acceso a la atención médica, a pruebas diagnósticas y al

hospital; puede explicar la prescripción de antibióticos, relativamente defensiva, por parte de los médicos ante procesos que pueden no precisarlos o cuyo seguimiento es difícil.

Nuestro estudio sólo ha mostrado cierta correlación entre *E. coli* BLEE y prescripción de cefalosporinas 3ª generación. Este es el más relevante de los ejemplos de bacteria implicada en infecciones hospitalarias y nosocomiales cuya presencia ha aumentado de forma progresiva en todos los países europeos<sup>5,29</sup> y que ha adquirido una multiresistencia asociada, entre otros, al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam<sup>30,31</sup>. Consideramos que el periodo de nuestro estudio para valorar resistencias es relativamente corto. Es preciso realizar más estudios a largo plazo para alcanzar información más concluyente.

La variabilidad en la prescripción médica encontrada en Segovia y en otras áreas debe reducirse, y las decisiones médicas han de ir encaminadas a un uso más racional de los antibióticos, basado en la formación adecuada, en el conocimiento de los datos de resistencias locales y en la evidencia científica. La elaboración de guías de terapéutica antimicrobiana local donde no las hay y la difusión de las ya existentes es fundamental. Creemos también que se debe hacer hincapié en la educación sanitaria y conciencia social para que llegue no sólo a los sectores implicados en la prescripción y dispensación, sino también a toda la población (consumidores reales o potenciales de antibióticos). Solo así estaremos en el camino de controlar este importante problema de salud pública.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barber, M. Infection by penicillin resistant Staphylococci. *Lancet* 1948; 2: 641-4.
2. Resistencia a los antimicrobianos: los hechos. *Boletín de medicamentos esenciales de OMS*. Nº 28 y 29. 2000; 7-9.
3. Pastor-Sánchez R. Alteraciones del nicho ecológico: resistencias bacterianas a los antibióticos. *Gac Sanit* 2006; 20 (supl 1): 175-81.
4. World Health Organization. Overcoming antimicrobial resistance. *World Health Report on Infectious Diseases*, 2000.
5. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhulzen Ik, et al. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:278-82.
6. Pastor-Sánchez R. Problema con los antibióticos. *Aula de Farmacia* 2004; 1:52-60.
7. Linares-Rodríguez JF, Martínez-menéndez JL. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:86-93.
8. Gervas J. La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. *Aten Primaria* 2000; 25: 589-96.
9. Goossens H, Ferech M, Vander-Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group\*. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
10. European Surveillance of Antimicrobial Consumption, (ESAC) disponible en: <http://app.esac.ua.ac.be/public> (fecha de consulta 4/09/2012).
11. Primer informe elaborado en el año 2007 por Ederne Lázaro Bengoa y Francisco José de Abajo Iglesias. Actualización realizada por Ederne Lázaro Bengoa y Dolores Montero Corominas en el año 2010: División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>
12. Baquero F, Baraibar R, Campos J, Domínguez L, Garau X, García JA et al. Resistencia microbiana: ¿Qué hacer? Informe del panel de expertos. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 445-61.
13. Palop V, Melchor A, Martínez I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003; 32:42-7.
14. Padrón Municipal del Instituto Nacional de Estadística Español. Disponible en : <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe260&file=inebase&L=0> (fecha de consulta 8/09/2012)
15. Antibióticos. En: Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2005.
16. Oterino de la Fuente D y Peiró S. Evolución de la hospitalización infantil en España. Variabilidad entre comunidades autónomas. *Gac Sanit* 2001; 15:14-7.
17. Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marruga J, Elosua R, Vega G et al, en representación de los investigadores del estudio IBERICA. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:443-52.
18. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993; 67-93.
19. Pinilla JM, Eiros JM, Arahetes F, Vega S, Moreno E. Consumo de antibióticos en la población general del área de Segovia durante el periodo 1999 a 2007. *Rev Esp Quimioter* 2011;24: 99-106.
20. Pastor E, Eiros JM, Mayo A. Análisis de la variabilidad geográfica del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. *Med Gen* 2002; 45: 473-80.
21. Ripoll MA, Jiménez JI y A. Pedraza A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20:44-50.
22. Díaz A, Ochoa C, Fe Brezmes M, López-Urrutia L, Rivas N. Co-

rrelación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias antimicrobianas en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2009; 27:153-9.

23. Lázaro-Bengoa E, Francisco José de Abajo FJ, López-Navas A y Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(Supl 4):10-6.
24. Pastor E, Eiros JM, Mayo A. Influencia de la estructura de la población en el consumo de antibióticos sistémicos en la provincia de Valladolid. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 293-300.
25. Yagüe A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:78-84.
26. Caamaño F, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001; 27:43-48.
27. Gómez de la Cámara. La medicina basada en evidencias científicas: mito o realidad de la variabilidad de la práctica clínica y su repercusión en los resultados de salud. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26:11-26.
28. Sackett D, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone. London, 1997.
29. Gobernado M. Betalactamasas de espectro extendido en aumento. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18:115-7.
30. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres E, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24:57-66
31. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum b-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Supl. 1): 104-10

## Original

Antonio Francisco Guzmán-González  
Federico Navajas-Luque  
José de la Torre-Fernández

# Utilización de la Historia Digital de Salud y la aplicación "WebMovil" corporativa en la gestión de la comunicación de resultados críticos de Microbiología, en el ámbito de Atención Primaria de un Área Sanitaria

U.G.C. de Laboratorio, Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Comarcal de la Axarquía. Área de Gestión Sanitaria Este de Málaga.

## RESUMEN

**Introducción.** El objetivo ha sido describir y evaluar un nuevo protocolo de comunicación de resultados críticos aplicado a Microbiología en un Área Sanitaria de Andalucía.

**Material y métodos.** Se analiza el tamaño y tipo de los valores críticos de Microbiología para pacientes de Atención Primaria. Se evaluó un nuevo sistema de notificación informatizado, a tiempo real, a través de la Historia Digital de Salud Diraya, que integra el módulo de pruebas analíticas (MPA). Dicho protocolo se complementa, en colaboración con la tecnología de la información (TI), con el servicio de mensajes cortos (SMS) "WebMovil" de la Junta de Andalucía.

**Resultados.** El número total de avisos de resultados críticos por el nuevo protocolo en el año 2012 fue de 817. El número de valores críticos para Atención Primaria fue de 570, de los cuales 90 fueron de Microbiología. El aviso más frecuente fue por aislamiento en el coprocultivo ( $n=51$ ; 56,67 %). La prevalencia de los valores críticos de Microbiología en Atención Primaria fue de 0,45/100. El tiempo promedio de notificaciones fue de 13 minutos. La tasa de éxito de las notificaciones ha sido del 97,7 % y se obtuvo un 0% de abandonos. En el 99,93% de los casos se constató el contacto con el enfermo, y en el 98,55% la actuación médica.

**Conclusiones.** La comunicación por un sistema informatizado unida a la tecnología SMS demostró una reducción en el tiempo de notificación y produjo beneficios adicionales, como eliminar el riesgo de errores cuando por parte del receptor no hay una repetición de la información recibida por el laboratorio. Además, el uso de mensajes SMS asegura que a los médicos de guardia siempre les llegue la información de una forma inmediata.

**Palabras Clave:** Valores críticos, Valores de alerta, Notificación de valores críticos, Seguridad del paciente

Correspondencia:  
Antonio Fco. Guzmán González  
U.G.C. de Laboratorio, Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Comarcal de la Axarquía. Área de Gestión Sanitaria Este de Málaga.  
Urbanización el Tomillar, s/n. - 29740 - Vélez-Málaga (Málaga). España.  
Tlf. 951067000  
E-mail: antoniofuzman@gmail.com

## Use of Digital Health Records and "WebMovil" corporate service in the communication management of critical results of Microbiology, in the context of a primary health care area

### ABSTRACT

**Introduction.** The objective was to describe and evaluate a new communication protocol of reporting critical results applied to Microbiology in a health area of Andalusia.

**Material and methods.** The size and type of the critical values of Microbiology are analyzed for primary care patients. A new computerized reporting system was analyzed, in real time, through Diraya Digital Health Records, which integrates the analytical test module (MPA). The protocol is complemented, in collaboration with the Information Technology (IT), with the Junta de Andalucía short message service (SMS) "WebMovil".

**Results.** The total number of notices of critical results by the new protocol in 2012 was 817. The number of critical values for primary care was 570, of which 90 were for Microbiology. The most frequent notice was by isolation in the stool culture ( $n = 51$ ; 56.67%). The prevalence of the critical values of Microbiology in primary care was 0.45/100. The average time of notifications was 13 minutes. The success rate of notifications was 97.7% and 0% obtained in the number of withdrawals. In 99.93% of cases the contact with the patient was stated and in 98.55% the medical intervention was also confirmed.

**Conclusions.** Communication by a computerized system linked to the SMS technology showed a reduction in the time of notification, and produced additional benefits, such as eliminating the risk of error when there is no repetition of information from the recipient received by the laboratory. Furthermore, the use of SMS messages ensures that doctors on duty always receive information immediately.

**Keywords:** Critical values, Alert values, Critical values reporting, Patient safety

## INTRODUCCIÓN

El término "valor crítico", fue definido por Lundberg<sup>1</sup>, hace más de 30 años. Se refiere a resultados de pruebas de laboratorio que deben comunicarse de forma inmediata al médico responsable del paciente, porque se considera que requieren una atención clínica urgente. Se refiere tanto a pruebas de rutina como urgentes y ha sido ampliamente implantado en los laboratorios clínicos. El desarrollo de una política de comunicación de valores críticos se ha convertido en una práctica de calidad en los procedimientos de laboratorio clínico y, en los Estados Unidos, los requisitos son específicamente descritos en las normas de las agencias de acreditación, tales como la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), y el Colegio Americano de Patólogos (CAP)<sup>2</sup>. Desde 2005, la JCAHO ha publicado directrices para la comunicación de valores en «*National Patient Safety Goals*»<sup>3</sup>.

A nivel internacional, la norma más aceptada en la comunidad de laboratorios clínicos, ISO EN 15189:2007, incluye (en la cláusula 5.8.7) la inmediata notificación de un valor crítico como un requisito especial<sup>4</sup>.

En 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) editó un documento de comunicación de valores críticos<sup>5</sup> para mejorar la seguridad de la atención y facilitar el desarrollo de las políticas de seguridad del paciente y las prácticas en todos los Estados miembros, y en el que se constata que: "la comunicación precisa, efectiva y a tiempo a los profesionales sanitarios de los resultados críticos es esencial para asegurar una atención y tratamiento adecuados".

Por lo tanto, la definición y elaboración de comunicación de los valores críticos es una fase importante del proceso de laboratorio, con el fin de informar a los profesionales al cuidado de la salud, y también para el seguimiento y la mejora de la puntualidad de los informes y la recepción de los resultados.

Numerosas publicaciones hacen referencia a la necesidad de una comunicación efectiva de las pruebas y valores críticos, por su incidencia en el diagnóstico o tratamiento<sup>6-8</sup> y a la calidad de su selección<sup>9</sup>.

Sin embargo, no existe un consenso sobre muchas cuestiones relacionadas con los valores críticos y su comunicación. En particular, existe una gran variabilidad, tanto en la elección de las pruebas como en los límites reales críticos, en la comunicación de los valores críticos, en la presentación de informes y recepción de datos, y en la existencia de procedimientos escritos y documentación<sup>10</sup>.

La comunicación ineficaz se cita como uno de los eventos adversos capaces de producir daño en los pacientes<sup>11,12</sup>, y es uno de los elementos de la fase postanalítica a tener en cuenta a la hora de establecer una matriz de riesgos o un Análisis Modal de Fallos y Eventos (AMFE). De hecho, una cuestión clave en la calidad de la fase postanalítica está representada por la eficacia en la comunicación de los datos de laboratorio, en especial la comunicación de valores críticos<sup>13</sup>.

La Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio del Área de

Gestión Sanitaria Este de Málaga-Axarquía posee, desde 2008, un protocolo de comunicación de pruebas y resultados críticos para pacientes extrahospitalarios (de consultas externas y Atención Primaria) y otro para hospitalizados (urgencias y hospitalización). Pero, especialmente en el ámbito de Atención Primaria, factores como la falta de notificación dentro del plazo objetivo, el alto tiempo requerido para las llamadas telefónicas, la gran dispersión de los médicos responsables y el alto número de abandonos, decidieron que se plantease establecer un protocolo dotado de más efectividad. Desde finales de 2010 se estableció un protocolo nuevo proactivo para pacientes de Atención Primaria, basado en la utilización de la Historia Digital de Salud y la tecnología de la información vía mensajes cortos, "Short Message Service" (SMS).

El objetivo es describir el nuevo proceso informatizado de emisión de resultados críticos implantado en Atención Primaria y comunicar descriptivamente los tipos de valores críticos, los resultados obtenidos y su análisis en el período Enero-Diciembre 2012.

## MATERIAL Y MÉTODOS

A finales de 2010 se implantó el nuevo protocolo de comunicación de pruebas y resultados críticos de pacientes extrahospitalarios de Atención Primaria de la Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio del Área de Gestión Sanitaria Este de Málaga-Axarquía. Se valoró su implantación y resultados para Microbiología de Enero a Diciembre de 2012.

### 1.- Criterios de selección de los valores de alarma

1.1. Se tuvieron en cuenta las características del Centro:

1.1.1. Área de Gestión Sanitaria que abarca una población de 148.305 habitantes, con su estructura de Zonas Básica de Salud y un Hospital Comarcal del Sistema Sanitario Público Andaluz, de referencia para el Área.

1.1.2. Cartera de servicios adaptada al entorno.

1.2. Se atendió también a la base de datos Diraya para conocer los procesos y programas más frecuentes, a través del Programa "Diabaco".

1.3. Se realizó una revisión sistemática, utilizándose encuestas y ejemplos concretos de listas de valores críticos<sup>6,8,13-21</sup>.

1.4. Se establecieron Comités multidisciplinares con participación de todas las Unidades de Gestión Clínica e Interniveles en el Área de Gestión Sanitaria. Se enfocó desde una perspectiva clínica, ajustando en base a necesidades clínicas concretas del área, conociendo las limitaciones y utilizando siempre criterios médicos.

1.5. Se estableció un Grupo de Trabajo dentro del Laboratorio que revisó las bases de datos de resultados emitidos, con estudios retrospectivos sobre pacientes en la Historia Digital y estudios prospectivos sobre pacientes controlados tras la comunicación del valor crítico.

Se elaboró de esta forma un listado de pruebas y valores

**Tabla 1** Pruebas y valores críticos de Microbiología para pacientes de Atención Primaria.

MICROBIOLOGÍA	PRUEBAS Y VALORES CRÍTICOS ATENCIÓN PRIMARIA		
	Nº VALORES CRÍTICOS	% VALORES CRÍTICOS	FRECUENCIA ACUMULADA (%)
Hemocultivo: positivo	35	38,89	
Por BGN	22	24,44	24,44
Por CGPR	7	7,78	32,22
Por CDCGP	6	6,67	38,89
Tinción o cultivo para micobacterias: positivo	4	4,44	43,33
Cultivo de heces. Aislamiento inicial de: <i>Salmonella, Shigella, Campylobacter, Aeromonas o Yersinia</i>	51	56,67	
<i>Salmonella</i> spp.	23	25,56	68,89
<i>Campylobacter</i> spp.	26	28,89	97,78
<i>Aeromonas</i> spp.	2	2,22	100,00
Extensión de sangre para malaria: positivo	0	0,00	
TOTAL	90		

BGN: Bacilos gramnegativos; CGPR: Cocos grampositivos en racimos; CDCGP; Cocos en diplo y cadenas grampositivos.

críticos para pacientes extrahospitalarios de Atención Primaria, definidos y consensados con los Directores de Centros de Salud, y éstos a su vez con los médicos de cada Centro<sup>13-15,17</sup>, a través de la Dirección Médica del Área y la aportación de los Comités y Grupos de trabajo (tabla 1).

## 2.-Protocolo: Sistema de Notificación: Sistema de Alerta a través de la Historia de Salud Digital y SMS.

Tras la validación del resultado crítico por el Facultativo responsable, se crea un SMS a través de la aplicación corporativa "WebMovil" a través de intranet, a los móviles de los siguientes profesionales, cuya responsabilidad fue establecida de forma consensuada entre Laboratorio y las direcciones de los Centros de Salud:

- Director del Centro de Salud
- Coordinador de Enfermería del Centro
- Médico de guardia

De conformidad con la ley de protección de datos, los mensajes SMS incluyen los códigos adecuados para la identificación del paciente, (Historia y nº petición Laboratorio), médico responsable, el valor crítico, el facultativo responsable de la validación, y cómo puede confirmar la recepción. Así mismo se solicita al receptor que confirme la puesta en contacto con el enfermo.

Se han elegido estos tres números de teléfono corporati-

vos, como receptores de los mensajes SMS, porque implican un alto nivel de seguridad de notificación, ya que anteriormente se producían retrasos en la comunicación si un médico no estaba disponible en el Centro o su número de teléfono móvil no estaba disponible o no se encontraba. Ello conllevaba un alto número de fallos en la comunicación de resultados. Al mismo tiempo se genera en el SIL una prueba trazadora no imprimible de "aviso crítico".

## 3.- Mecanismos de confirmación

3.1. Confirmación por parte de la aplicación "WebMovil" de la recepción.

3.2. Respuesta al SMS de los tres profesionales (al menos uno) de la recepción del aviso.

3.3. Llamada desde el laboratorio por teléfono a los tres profesionales citados en los casos de notificaciones sin éxito: el límite se calculó teniendo en cuenta un lapso de tiempo de una hora desde la detección del valor crítico en cuestión. Si ninguno de los mecanismos de confirmación ha funcionado, antes de que haya transcurrido 60 minutos de la notificación, el aviso se realiza por llamada telefónica a los profesionales antes indicados en el orden indicado en la figura 1. En estos casos, para considerar correcta una comunicación se siguen las recomendaciones de la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)* en sus «*National Patient Safety Goals*» (NPSG.02.03.01: «*Improve the effectiveness of Communication among caregivers*»)<sup>3</sup>. El inter-

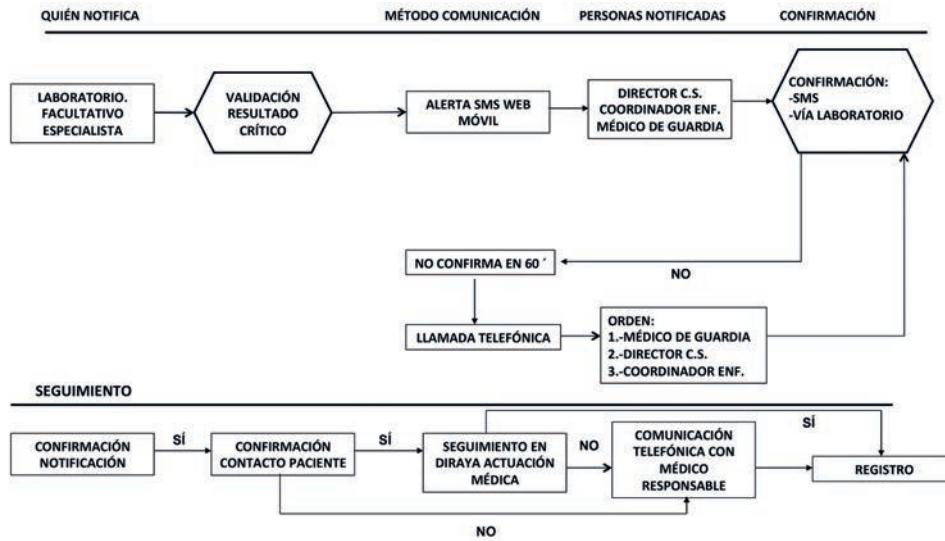


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de notificación y seguimiento

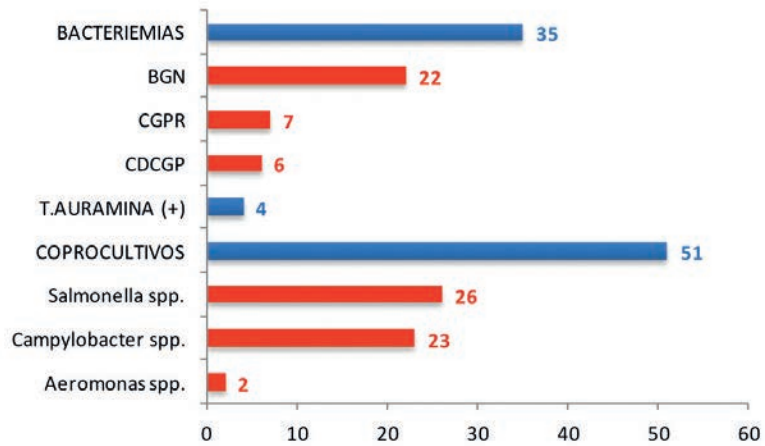


Figura 2 Número de avisos de Microbiología

BGN: Bacilos gramnegativos; CGPR: Cocos grampositivos en racimos; CDCGP; Cocos en diplo y cadenas grampositivos.

locutor se identificará claramente, y el proceso de comunicación incluirá siempre y como mínimo el número de historia, nombre del paciente, dato crítico y su resultado. En todos los casos de notificación oral es necesario que se confirme la recepción correcta de la información por parte de la persona con la que se contacta. Para ello, ésta debe tomar nota y repetir a su informante la información que ha captado, lo que se ha denominado *read-back*<sup>22,23</sup>.

3.5. Posterior confirmación de que se ha contactado con el paciente si no ha sido notificada por algunos de los tres responsables.

3.6. Seguimiento y confirmación en la Historia Digital Diraya de la actuación médica.

3.7. Si no hay registro en Diraya, se localiza telefónicamente al médico responsable.

3.8. Se procede a realizar un registro de calidad con todos los datos.

La figura 2 resume todo el protocolo del sistema de notificación y el de seguimiento.

#### 4.- Documentación de la notificación.

La notificación queda recogida en un registro (un documento de calidad), junto con la fecha, la hora de la llamada,



**Tabla 2** Avisos críticos y seguimiento de la actuación médica

Aviso crítico	Nº de casos	Contacto Paciente SI / NO	Registro Seguimiento DIRAYA	Actuación clínica
<b>Bacteriemia</b>				
Por BGN	22	SI	SI	2/ Traslado Urgencias / Hospitalización 1/ Modificación Tratamiento hasta resultado de antibiograma 1/ Modificación tratamiento por foco séptico articular 2/ Seguimiento M.F. 16/ Confirmación tratamiento adecuado
Por CGPR	7	SI	SI	2/ Traslado Urgencias / Hospitalización 2/ Confirmación tratamiento adecuado 3/ Seguimiento M.F.
Por CDCGP	6	SI	SI	2/ Seguimiento M.F. 4/ Confirmación tratamiento adecuado
<b>Micobacterias</b>				
<i>T. Auramina</i> positiva	4	SI	SI	4/ Aviso epidemiológico, Control y Seguimiento por Neumología
<b>Coprocultivos</b>				
Se aísla <i>Salmonella</i> spp.	23	SI	SI	12/ Instauración tratamiento 7/ Confirmación tratamiento adecuado 4/ Seguimiento M.F.
Se aísla <i>Campylobacter</i> spp	26	SI	SI	26/ Seguimiento M.F.
Se aísla <i>Aeromonas</i> spp.	2	SI	SI	2/ Seguimiento M.F.

BGN: Bacilos gramnegativos; CGPR: Cocos grampositivos en racimos; CDCGP; Cocos en diplo y cadenas Gram positivos; M.F.: Médico de Familia.

la identificación del paciente, código de barras, la ubicación, resultado de la prueba, el médico que comunica el valor crítico, y el destinatario de la información. Igualmente, el responsable de calidad, cumplimenta la confirmación del contacto con el médico responsable, el registro de actuación en la Historia Electrónica, y la actuación médica, con la confirmación o cambio de tratamiento, derivaciones a Especialista, Urgencias u Hospitalización.

### 5.- Indicadores

Se establecieron como indicadores el número de comunicaciones realizadas, el tiempo de demora de la comunicación y si el posible retraso ha podido generar algún efecto adverso. Así mismo, se reflejó el porcentaje de avisos en los que se confirmó el contacto con paciente y la actuación médica. También se establecieron los siguientes indicadores:

Número de avisos por magnitud.

Tiempo de respuesta total y en cada fase.

Tanto por ciento de abandonos (Casos en los que no se llega a contactar con el médico, que puede considerarse adecuado hasta el 10%)<sup>24</sup>.

### 6.- Seguimiento de la implantación para demostrar la mejora de la seguridad de los pacientes atendidos.

El seguimiento se ha realizado siguiendo escalonadamente los siguientes pasos:

Consulta en la Historia Digital de Salud Diraya, desde el laboratorio, si habido actuación médica. Si no hay registro se contacta con el médico responsable y se constata si ha habido actuación y las causas por las que no se registró.

Finalmente se cumplimentan los registros con la información referida al registro en la historia digital y la actuación médica.

### 7.- Recopilación de datos y análisis estadístico.

Los datos informados en el presente estudio se obtuvieron de los informes generados por el SIL y exportados a Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA). Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software MedCalc, versión 9.6.4.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica).

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se realizaron un total de 817 avisos críticos en el Área Sanitaria, adicionalmente a los que se efectúan por el protocolo anterior en el Laboratorio de Urgencias, sobre un total de 2.001.006 procedimientos. De ellos, 570 avisos correspondieron a Atención Primaria y de estos, 90 a Microbiología (bacteriemias, coprocultivos, micobacterias) sobre un total de 20.192 muestras.

La prevalencia de los valores críticos de Microbiología en Atención Primaria es de 0,45/100.

El aviso más frecuente ha sido por aislamiento en el coprocultivo ( $n = 51$ ; 56,67 %), seguido de bacteriemias encontradas en hemocultivos obtenidos en Urgencias, con posterior remisión del paciente a su domicilio ( $n = 35$ ; 38,89%) (figura 2). La tabla 1 muestra las pruebas y valores críticos, así como la frecuencia de avisos críticos de Microbiología.

Se ha revisado el proceso antes y después de la puesta en marcha del sistema de notificación informatizada con SMS, y se realizó una evaluación de las mejoras logradas con esta tecnología. Los valores críticos observados durante el período de estudio con el nuevo sistema de notificación se compararon con los observados en el mismo período anterior, cuando se realizó la notificación por teléfono. Se calculó el tiempo necesario para la comunicación. El tiempo medio de notificación mediante el sistema anterior con llamada telefónica fue de 30 minutos, teniendo en cuenta el tiempo total (búsqueda del número de teléfono, marcaje, localización del médico responsable, transmisión de la información, y la repetición). Más del 40% de las notificaciones no tuvieron éxito (es decir, la notificación se realizó después de un intervalo mayor de una hora).

El tiempo promedio de notificaciones por el nuevo protocolo fue de 13 minutos, teniendo en cuenta el tiempo total para la recepción de la alerta y la confirmación. La tasa de éxito de las notificaciones ha sido del 97,7 % y se obtuvo un 0% de abandonos, entendiéndose como tales aquellas notificaciones en las que no se puede localizar al médico. En el 2,3 % de los casos la notificación se realizó más allá de los sesenta minutos. En el 99,93 % de los casos se confirmó el contacto con el paciente y en el 98,55% se confirmó el registro de actuación en la Historia Digital. La tabla 2 muestra el seguimiento de la actuación médica en cada tipo de valor crítico notificado

## DISCUSIÓN

Existe un amplio consenso de que los errores en la comunicación de resultados de las pruebas son frecuentes y potencialmente peligrosos, y varios grupos han definido las directrices y estrategias útiles para mejorar la comunicación de valores críticos<sup>25,26</sup>. Kuperman et al.<sup>27</sup> observaron que, cuando los médicos reciben una adecuada notificación de los valores críticos, el tiempo de la terapia disminuyó un 11% y el tiempo medio para la resolución de un proceso fue un 29% más corto. En otro estudio, Kuperman et al.<sup>28</sup> demostraron que un sistema de alerta automática reduce el tiempo para instaurar un tra-

tamiento adecuado. En nuestro medio, la comunicación informatizada unida a la tecnología SMS demostró una reducción en el tiempo de notificación y produjo beneficios adicionales. En este aspecto coincidimos con los datos de otros estudios similares<sup>24,28</sup>. Se elimina el riesgo de errores que se producen en la notificación telefónica y la identificación del paciente e información de la prueba y su valor, cuando no se utiliza el paso de la repetición.

Los datos disponibles en la literatura indican una tasa de error del 3,5% para todas las llamadas telefónicas hechas desde laboratorios<sup>29</sup>. El uso de la Historia Digital y el servicio SMS es, por tanto, de crucial importancia en la reducción de la tasa de error en la comunicación. La comunicación informatizada y por SMS no requiere la repetición a los informantes, ya que garantiza una comunicación fiable y la interpretación de los resultados. Además, la automatización de la notificación del uso de mensajes SMS asegura que a los médicos de guardia siempre les llegue la información de una forma inmediata<sup>30,31</sup>.

Se ha conseguido que el tiempo promedio de notificaciones por el nuevo protocolo sea de 13 minutos, frente a los 30 del sistema tradicional. La tasa de éxito de las notificaciones ha sido del 95,7 % y se obtuvo un 0% de abandonos. Actualmente el sistema de notificación SMS está implantado también en nuestra Área a nivel de Hospitalización, pero los mayores beneficios se han obtenido a nivel de Atención Primaria, por la dificultad ya comentada en la localización telefónica del médico en este ámbito. Está descrito que las mayores demoras se producen en la comunicación a pacientes ambulatorios o en casos en que no se dispone de información sobre el médico o el servicio peticionario<sup>14</sup>.

En la actualidad, la información informatizada de los valores críticos y el uso de la tecnología de la información cumple con los requisitos de acreditación y el médico tiene el potencial de mejorar la seguridad del paciente. Una mejor comunicación, garantizando la notificación correcta de los resultados importantes como los valores críticos, es clave para mejorar los resultados del paciente, que en el caso de la Microbiología supone una mejora en la gestión de la seguridad del paciente con una más rápida resolución del proceso infeccioso.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran que este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación para su realización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lundberg GD. When to panic over abnormal values. *MLO Med Lab Obs* 1972;4:47-54.

2. College of American Pathologists. Laboratory Accreditation checklist. Disponible en: <http://www.cap.org/apps/cap.portal>. Accessed January 18, 2009.
3. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. 2007 International Patient Safety Goals. Disponible en: <http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals>. Accessed January 8, 2009.
4. International Organization for Standardization. ISO 15189:2007: Medical laboratories: particular requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2007.
5. Organización Mundial de la Salud. Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente. Versión 1.1 (2009). Disponible en: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf).
6. Tillman J, Barth JH. A Survey of laboratory "critical (alert) limits" in the UK. *Ann Clin Biochem* 2003;40:181-4.
7. Casalino LP, Dunham D, Chin MH, Bielang R, Kistner EO, Karrison TG, et al. Frequency of failure to inform patient of clinically significant outpatient test results. *Arch Int Med* 2009; 169:1123-9.
8. Wagar EA, Stankovic AK, Wilkinson DS, Walsh M, Souers RJ. Assessment monitoring of laboratory critical values: a college of American Pathologist Q-Tracks study of 180 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:44-9.
9. Hanna D, Griswold P, Leape LL, Bates DW. Communicating critical test results: safe practice recommendations. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005; 31:68-80.
10. Plebani M, Piva E Special issue: Quality in laboratory diagnostics: from theory to practice. Notification of critical values. *Biochimica Medica* 2010; 20 (2): 173-8.
11. Hanna D, Griswold P, Leape LL, et al. Communicating critical test results: safe practice recommendations. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005; 31:68-80.
12. Gandhi TK, Kachalia A, Thomas EJ, Puopolo AL, Yoon C, Brennan TA, Studdert DM. Missed and delayed diagnoses in the ambulatory setting: a study of closed malpractice claims. *Ann Intern Med* 2006; 145:488-96.
13. Piva E, Plebani M. Interpretative reports and critical values. *Clin Chim Acta* 2009; 404:52-8.
14. Dighe AS, Rao A, Coakley AB, Lewandrowski KB. Analysis of laboratory critical value reporting at a large academic medical center. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:758-64.
15. Howanitz PJ, Steindel SJ, Heard NV. Laboratory critical values policies and procedures: a college of American Pathologist Q-Probes study in 623 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:663-9.
16. Llopis Díaz MA, Gómez Rioja R, Álvarez Funes V, Martínez Brú C, Cortés Rius M, Barba Meseguer N, et al. Comunicación de valores críticos: resultados de una encuesta realizada por la comisión de calidad extraanalítica de la SEOC. *Rev Lab Clin* 2010; 3:177-82.
17. Valenstein PN, Wagar EA, Stankovic AK, Walsh MK, Schneider F. Notification of critical results: a college of American Pathologist Q-Probes study of 121 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:1862-7.
18. Salinas M, López-Garrigós M, Gutiérrez M, Lugo J, Flors L, Leiva-Salinas C. Should we customise critical value procedure according to patient origin and laboratory turnaround time? *J Clin Pathol* 2013;66:269-72.
19. Emancipator K. Critical values: ASCP practice parameter: American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol* 1997; 108:247-53.
20. Mghlabtest.partners.org. Massachusetts General Hospital. Pathology Service. Laboratory Handbook. [actualizado 13/8/2008; consultado 6/3/2009]. Disponible en: <http://mghlabtest.partners.org/CriticalValues.htm>.
21. Mayo medical laboratories.com. Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Critical Values Policy Summary. [actualizado 2009; consultado 2/6/2009]. Disponible en: <http://www.mayomedicallaboratories.com/articles/criticalvalues/criticalvalues.html>.
22. Lippi G, Giavarina D, Montagnana M, et al. National survey on critical values reporting in a cohort of Italian laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1411-3.
23. Genzen JR, Tormey CA. Consultation on Reporting of Critical Values. *Am J Clin Pathol* 2011; 135:505-13.
24. Piva E, Sciacovelli L, Zaninotto M, Laposata M, Plebani M. Evaluation of effectiveness of a computerized notification system for reporting critical values. *Am J Clin Pathol* 2009; 131:432-41.
25. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ* 2000; 320:788-91.
26. Bates DW, Cohen M, Leape LL, et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. *J Am Med Assoc* 2001; 285:299-308.
27. Kuperman G, Sittig DF, Shabot M, et al. Clinical decision support for hospital and critical care. *J Healthc Inf Manage* 1999; 13:81-96.
28. Kuperman GJ, Teich JM, Tanasijevic MJ, Nell Ma L, Rittenberg E, Ashish J et al. Improving response to critical laboratory results with automation: results of a randomised controlled trial. *J Am Med Assoc* 1999; 281:2152-22.
29. Barenfanger J, Sautter RL, Lang DL, Collins SM, Hacek DM, Peterson LR. Improving patient safety by repeating (read-back) telephone reports of critical information. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:801-3.
30. Liebow EB, Derzon JH, Fontanesi J, Favoretto AM, Baetz RA, Shaw C et al. Effectiveness of automated notification and customer service call centers for timely and accurate reporting of critical values: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* 2012;45:979-87.

Mercedes Chanzá<sup>1</sup>  
M<sup>a</sup> Teresa Fraile<sup>1</sup>  
Concepción Gimeno<sup>1,2</sup>  
M<sup>a</sup> Dolores Ocete<sup>1</sup>

# Evaluación del antígeno galactomanano y la PCR en tiempo real de *Aspergillus* para el diagnóstico de aspergilosis invasiva

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología. Universidad de Valencia

---

## RESUMEN

**Introducción.** Comparar las pruebas de antígeno galactomanano (AG) y moleculares (PCRrt) con el cultivo para el diagnóstico de aspergilosis invasiva (AI).

**Material y métodos.** Se analizaron 472 muestras: 388 respiratorias, 84 sueros, de 271 pacientes. En las respiratorias se realizó cultivo y AG y en los sueros AG. En caso de discordancia entre ellas se realizó PCR.

**Resultados.** El AG resultó positivo en 22 sueros de 84, 21 tenían esta prueba positiva en muestra respiratoria. De 62 sueros con AG negativo, 45 fueron también negativas en muestras respiratorias. El cultivo fue positivo en 37, coincidiendo todas con AG positivo. Comparando cultivo con AG, éste mostró un VPP= 23%, VPV=100%, S= 100% y E=52%. La PCRrt respecto al cultivo mostró un VPP= 69%, VPV= 89%, S= 64% y E= 82%. En los sueros entre AG y PCR encontramos 60% de discrepancias.

**Conclusiones.** Consideramos muy útil la detección de AG en suero combinada con cultivo y AG en muestras respiratorias para el diagnóstico de AI, precisando PCRrt más estudios para su estandarización y establecer puntos de corte.

**Palabras clave:** Aspergilosis invasiva. Antígeno galactomanano. PCR *Aspergillus*

## Evaluation of galactomannan antigen and *Aspergillus* real time PCR for diagnosis of Invasive Aspergilosis

### ABSTRACT

**Introduction.** The aim of the study was to compare the galactomannan antigen (GA) and molecular biology(PCRrt)

tests with the culture in the diagnosis of invasive aspergilosis (IA).

**Material and methods.** Four hundred and seventy two samples were analyzed: 388 respiratory and 84 serum samples from 271 patients. Culture and GA were evaluated in the respiratory samples and GA in the serum samples. PCR was used when discrepancies were observed among culture and GA tests.

**Results.** The detection of GA in serum was positive in 22 (of 84), 21 had the test positive respiratory sample. Of the 62 sera with negative GA, 45 were also negative respiratory specimens. The culture was positive in 37 of which were positive for GA. Comparing culture with AG, it showed PPV=23%, NPV=100%, S=100% and E=52%. The PCR showed respect to culture: PPV=69%, NPV=89%, S=64% and E=82%. In sera were found in 60% discrepancies between PCRrt and GA.

**Conclusions.** We consider useful the GA detection in serum combined with culture and GA in respiratory samples, for diagnosis of AI. PCR requires further studies for standardization and set breakpoints

**Keywords:** Invasive Aspergilosis. Galactomannan antigen. PCR *Aspergillus*

## INTRODUCCIÓN

Se denomina aspergilosis a todas aquellas infecciones fúngicas producidas por diversas especies del género *Aspergillus*, siendo *Aspergillus fumigatus* la más frecuente, causando infecciones, a veces invasivas, que suponen un reto terapéutico<sup>1</sup>.

La gravedad y penetración de esta infección fúngica varía en función del estado inmune de los pacientes, fundamentalmente de la neutropenia, describiéndose también en pacientes inmunocompetentes<sup>2</sup>. En los últimos años se ha visto, cada vez con más frecuencia, asociada a otras patologías de base como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) relacionada con la terapia continuada o de altas dosis de corticoides<sup>3</sup>. Actualmente, entre el 30% y 50% de casos de aspergilosis invasiva (AI) se diagnostican en pacientes no neutropénicos<sup>4</sup>.

La elevada mortalidad de la AI puede ser superior al 50%, lo que hace necesario un diagnóstico, lo más rápido posible, ya

---

Correspondencia:  
Mercedes Chanzá  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia  
Av. Tres cruces s/n. 46014 Valencia  
E-mail: chanza\_mer@gva.es

que el momento de actuación es crítico para la resolución del mismo. La prueba del antígeno galactomanano (AG) complementa las limitaciones microbiológicas en el diagnóstico de estos pacientes<sup>5-7</sup>.

Otra herramienta diagnóstica es la detección de ácidos nucleicos cuya aplicabilidad requiere más estudios y una mejor estandarización técnica<sup>6</sup>.

En los pacientes críticos córtico-dependientes con aspergilosis, la sensibilidad del AG en suero es < 50% pero en el lavado broncoalveolar puede superar el 90%<sup>3</sup>.

Actualmente la cinética de la antigenemia se usa como recurso para valorar la respuesta terapéutica<sup>2</sup>, ya que los índices de AG se correlacionan con la carga fúngica en los tejidos.

La mayoría de autores coinciden en que un AG  $\geq 0,5$  en dos sueros consecutivos aumenta la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba. Si se realiza una única determinación serológica un índice de AG  $\geq 0,7$  puede ser considerado como positivo. Si la muestra es lavado broncoalveolar el punto de corte de positividad del índice varía según autores de 0,5 a 1. En el caso de muestras respiratorias la especificidad de esta prueba se incrementaría al aumentar este índice<sup>8</sup>.

La intención de este estudio es evaluar la utilidad del AG, valorando los índices que se consideran positivos para muestras respiratorias, comparando los resultados obtenidos en las muestras de suero y relacionándolos con el cultivo y la técnica de PCR en tiempo real (PCRrt), con el objetivo de establecer un protocolo de diagnóstico precoz en los pacientes con sospecha clínica o de riesgo y también para realizar el seguimiento evolutivo de la infección por *Aspergillus* spp.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron prospectivamente, a lo largo de 8 meses, 472 muestras de 271 pacientes adultos con clínica compatible con infección fúngica o en situación de riesgo, procedentes de los servicios de: Unidad de Infecciosos (22 muestras de 19 pacientes), Neumología (187 muestras de 135 pacientes), Oncología y Hematología (22 muestras de 12 pacientes) y Unidad de Cuidados Críticos (241 muestras de 105 pacientes).

Las muestras remitidas para el estudio fueron:

- 388 muestras respiratorias: 104 esputos, 263 broncoaspirados (BAS) y 21 lavados broncoalveolares (BAL).
- 84 muestras de suero.

Las muestras respiratorias fueron procesadas para cultivo de hongos, detección de AG y de DNA fúngico por PCRrt. En los sueros se realizaron el AG y PCRrt.

El AG se determinó mediante la prueba de Platelia *Aspergillus* (Bio-Rad Ref 62794), según recomendaciones del fabricante. Un índice <0,5 se considera negativo. Si el índice es  $\geq 0,5$ , indica un resultado positivo.

Tabla 1		Relación de los resultados de la prueba antígeno galactomanano en sueros y muestras respiratorias			
		Antígeno galactomanano			
Suero		Muestras respiratorias			
Positivo: índice $\geq 0,5$	22	Positivas : 6	índice 0,5-1 > 1	Negativas: 1	índice < 0,5
		Índice de Kappa= 0,9			
Negativo: índice < 0'5	62	Positivas : 8	índice 0,5-1 > 1	Negativas: 45	índice < 0,5
		Índice de Kappa = 0,7			

Tabla 2		Resultados de las pruebas antígeno galactomanano y PCR frente al cultivo de <i>Aspergillus</i> spp.	
		Antígeno galactomanano	PCR
Valor predictivo positivo		23 %	69 %
Valor predictivo negativo		100 %	89 %
Sensibilidad		100 %	64 %
Especificidad		52 %	82 %

El diagnóstico molecular se basa en la detección del DNA genómico de *Aspergillus* mediante PCRrt. Para la detección cualitativa de ADN en muestras respiratorias y de suero se utilizó *Aspergillus* Q-PCR. NANOGEN® y el equipo SmartCyclerR (Myconostica).

El estudio estadístico de precisión de las pruebas diagnósticas se basó en determinar el valor predictivo positivo y negativo así como la sensibilidad y especificidad de las pruebas de AG y PCRrt tomando como patrón el cultivo de hongos.

También se aplicó el índice Kappa para evaluar la concordancia del AG entre las muestras de suero y respiratorias.

## RESULTADOS

La detección de AG en suero resultó positiva en 22 muestras, de las que 21 tenían esta prueba positiva (6 con índices entre 0,5-1 y 15 > 1), mostrando una concordancia de 0.9; siendo negativa esta prueba en 1 de las muestras respiratorias.

De las 62 muestras de suero con AG negativo, 45 resultaron también negativas para AG en muestras respiratorias y en 17 esta prueba fue positiva (8 con índices 0,5-1 y 9 >1), mostrando una concordancia de 0.7 (tabla 1).

En cuanto al cultivo las muestras respiratorias para *Aspergillus* spp. éste fue positivo en 37 de un total de 229, todas ellas con AG positivo.

Considerando el cultivo como prueba patrón, la determinación de AG en muestras respiratorias mostró un valor predictivo positivo (VPP) del 23%, valor predictivo negativo (VPN) del 100%, una sensibilidad del 100% y una especificidad del 52%.

Comparando los resultados de la PCRrt con el cultivo se obtuvo un VPP de 69%, VPN del 89%, sensibilidad del 64% y especificidad 82% (tabla 2).

## DISCUSION

Ante nuestros resultados y, aunque algunos autores<sup>8</sup> consideran AG positivo en muestra respiratoria con un índice  $\geq 0,9$ , pensamos que se debe realizar la prueba de AG en suero, siempre que aparezca un índice  $\geq 0,5$  en muestra respiratoria, con el fin de realizar un seguimiento que nos lleve a un diagnóstico precoz en caso de AI.

Según Perfect et al.<sup>9</sup> el cultivo positivo para *Aspergillus* spp se asocia con AI en 50-64% de los casos de pacientes con riesgo elevado.

En nuestro estudio al comparar el resultado del cultivo con el AG en muestras respiratorias obtuvimos una sensibilidad para esta última del 100% y una especificidad del 52% lo que convierte a esta prueba en una buena herramienta para la detección temprana de esta infección.

Cuando se produce disparidad en los resultados mediante estos métodos, cultivo y AG, o ante un resultado negativo en pacientes con síntomas sugestivos de AI, la combinación de varias determinaciones en muestras respiratorias y de suero simultáneamente nos permite aumentar la rentabilidad diagnóstica.

Fortún et al.<sup>4</sup> refieren en su estudio que la PCR sobre muestra respiratoria se muestra más sensible que el cultivo en el caso de Aspergilosis pulmonar crónica. Sin embargo en nuestra serie la prueba de PCR mostró menor sensibilidad (64-100%) y mayor especificidad (82-52%) que el AG en muestras respiratorias cuando comparamos ambas pruebas con un cultivo positivo para *Aspergillus* spp.

De acuerdo con Pemán et al.<sup>10</sup> y atendiendo a los resultados obtenidos en nuestra serie, pensamos que hacen falta más estudios para estandarizar el método, las condiciones técnicas de realización y determinar el umbral significativo de positividad de la PCR cuantitativa de *Aspergillus*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:201-8.
2. España Yandiola PP. Diagnóstico de Aspergilosis Pulmonar invasiva y semiinvasiva. Sociedad Vasco-Navarra de Patología Respiratoria. Comunicación presentada en la 44ª Edición del Congreso anual de SEPAR. 19-11-2010.
3. Samarakoon P., Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 19-27.
4. Vallejo Llamas C, Ruiz-Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 572-9.
5. Cuenca-Estrella M. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 257-64.
6. Quindós G, Eraso E, López-Soria LM, Ezpeleta G.. Enfermedad fúngica invasora: ¿Diagnóstico micológico convencional o molecular? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 560-71.
7. Lopez Cortes LE, Garcia Vidal C, Ayats J, Budiol C, Bodro M, Sanchez Ortega I, et al. Aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar: patogenia, características clínicas y pronóstico. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29: 139-43.
8. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sanchez F, García-Rodríguez J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 39e1-39e15.
9. Rabagliati BR, Fuentes LG, Guzmán DA, Orellana UE, Oporto CJ, Aedo CI, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev Chil Infect* 2009; 26: 212-9.
10. Pemán J, Quindós G. Programa de formación continuada: Atención compartida en Enfermedades infecciosas y uso de antimicrobianos. 2010; Cap. 2: 25-26.

Antonio Ramos<sup>1</sup>  
Laura Benitez-Gutierrez<sup>1</sup>  
Angel Asensio<sup>2</sup>  
Belén Ruiz-Antorán<sup>3</sup>  
Carlos Folguera<sup>4</sup>  
Isabel Sanchez-Romero<sup>5</sup>  
Elena Muñoz<sup>1</sup>

# Antimicrobial stewardship in patients recently transferred to a ward from the ICU

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine (Infectious Disease Unit). Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

<sup>2</sup>Department of Preventive Medicine. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

<sup>3</sup>Department of Pharmacology. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

<sup>4</sup>Department of Pharmacy. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain.

<sup>5</sup>Department of Microbiology. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

---

## ABSTRACT

**Purpose.** Inappropriate use of antibiotics is an important health problem that is related to increasing bacterial resistance. Despite its relevance, many health institutions assign very limited resources to improving prescribing practices. An antimicrobial stewardship programme (APS) centred on patients discharged from the ICU could efficiently undertake this task.

**Methods.** During this six month study the main activity was performing a programmed review of antimicrobial prescriptions in patients transferred to the ward from the ICU. In the case of inadequate antimicrobial treatment, a recommendation was included in the medical record.

**Results.** A total of 437 antimicrobial prescriptions for 286 patients were revised during a six month period. In all, 271 prescriptions (62%) were considered inappropriate in 183 patients. The most common reasons for inappropriateness were treating unconfirmed infection (43%), inadequate antimicrobial coverage (34%) and intravenous administration when the oral route was feasible (11%). Proposed recommendations were addressed in 212 cases (78%). There was no significant difference in adherence with respect to the type of recommendation ( $p=0.417$ ). There was a 5% lower use of antibiotics during the year the study was conducted compared to the previous one.

**Conclusions.** ASPs centred on patients discharged from the ICU may be an efficient strategy to ameliorate antimicrobial use in hospitals.

**Key words:** Intensive Care Unit; Anti-Bacterial Agents; Anti-Fungal agents; Inappropriate prescription; Drug costs

## Asesoramiento antibiótico en pacientes tras estancia en cuidados intensivos

### RESUMEN

**Objetivos.** El uso inapropiado de antimicrobianos es un problema de salud relevante que se relaciona con aumento de la resistencia bacteriana y con el gasto farmacéutico innecesario. A pesar de su relevancia, un número elevado de instituciones sanitarias destinan escasos recursos para mejorar la prescripción antimicrobiana. Un programa de asesoramiento sobre el uso de antimicrobianos centrado en los pacientes dados de alta una unidad de cuidados intensivos (UCI) podría constituir una herramienta eficiente para mejorar este problema.

**Métodos.** Durante este estudio de seis meses de duración se realizó una intervención consistente en una revisión programada, por expertos en enfermedades infecciosas, de las prescripciones antimicrobiana en pacientes trasladados a una sala de hospitalización desde UCI. En el caso de prescripción inadecuada se realizaba una recomendación en la historia electrónica.

**Resultados.** Se revisaron de 437 prescripciones de antimicrobianos en 286 pacientes. En total, 271 prescripciones (62%) en 183 pacientes se consideran inapropiadas. Las razones más comunes identificadas fueron el tratamiento de infecciones no confirmadas clínicamente (43%), espectro antibacteriano inadecuado (34%) y el empleo de la vía intravenosa en casos que podían ser tratados por vía oral (11%). Las recomendaciones propuestas fueron aceptadas en 212 casos (78 %). No hubo diferencia significativa en la adherencia a la recomendación por parte del clínico responsable ni con el tipo de recomendación ( $p = 0,417$ ). Durante el año en que realizó el estudio se redujo la prescripción antibiótica en un 5% en comparación con el año anterior.

**Conclusiones.** La revisión del tratamiento antimicrobiano en pacientes dados de alta de UCI puede ser una estrategia eficiente para mejorar el uso de estos fármacos.

**Palabras clave:** Unidad de Cuidados Intensivos, Agentes Antibacterianos , Antifúngicos, Prescripción Inadecuada, Coste Farmacológico

---

Correspondence:  
Antonio Ramos  
Department of Internal Medicine (Infectious Diseases Unit). Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.  
Maestro Rodrigo nº 2. 28220 Majadahonda. Madrid. Spain.  
Telephone +34 911916342. - Fax +34 911916807.  
E-mail: aramos220@gmail.com

## INTRODUCTION

The increasing bacterial resistance and expected shortage of antimicrobials in the next few years constitutes a difficult situation that may compromise the prognosis of infected patients<sup>1-3</sup>. Inappropriate use of antibiotics has been identified as an important factor directly related to increasing bacterial resistance<sup>4</sup>. It has been observed that, in most clinical settings, more than half of all antimicrobial prescriptions could be considered inappropriate<sup>5</sup>. The development of antimicrobial stewardship programmes (ASPs) in hospitals are being promoted by scientific societies throughout the world and have proved to be effective in controlling bacterial resistance and antibiotic expenditure<sup>2,5-8</sup>. Several national scientific societies recently published a consensus document aimed at implementing ASPs in Spanish medical centres<sup>7</sup>.

Despite worldwide concern with respect to improving antimicrobial use, many health institutions devote very limited resources to this objective<sup>9</sup>. Therefore, many hospitals would apply programmes designed to improve antimicrobial prescribing which only require limited human resources. The expression "low-hanging fruit" has recently been employed in this field when referring to interventions oriented towards the most obtainable targets rather than confronting the problems that are most difficult to solve<sup>10,11</sup>.

ASPs could be focused on ICU patients, however patient instability and severity, among many other reasons, may significantly hinder their implementation<sup>11-12</sup>. Taking these facts into consideration, we decided to develop an ASP centred on reviewing antimicrobial treatment when patients are transferred to the ward from the ICU.

## METHODS

Between 1<sup>st</sup> January 2012 and 30<sup>th</sup> June 2012, a prospective study was carried out in the Hospital Puerta de Hierro, Madrid, a tertiary university hospital with 600 beds that includes a surgical ICU (20 beds), medical ICU (20 beds) and an active solid-organ and hematopoietic stem-cell transplantation programme. Electronic medical records are available with computerized physician order entries and electronic progress notes. The Local Hospital Infections Committee created a team responsible for implementing the antimicrobial stewardship programme. The team was coordinated by two infectious diseases (ID) specialists, and included a pharmacist, a pharmacologist, a preventive medicine specialist and a microbiologist.

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee. Requirements for patients' informed consent were waived because the study was directed at treating physicians with the primary objective of assessing their adherence to ID recommendations written in the patients' electronic record. The aim of the programme was presented and discussed in the hospital's main departments during clinical meetings between staff and internal medicine residents.

During this six month study the main activity was per-

forming a programmed review of antimicrobial prescriptions in patients transferred to the ward from the ICU. This review was carried out by two ID specialists together with an internal medicine resident. A list of patients transferred from the ICU was provided by the clinical documentation department. In the case of patients who were being prescribed inadequate systemic antimicrobial treatments, a recommendation was included in the electronic medical record during the first working day. In most cases, there were neither direct interviews with the prescribing doctor nor patient examinations. On average, the physicians responsible for reviewing the patients (two ID specialists) devoted approximately one hour per day to this activity.

Antimicrobial prescriptions were considered inadequate if they were not clinically justified and/or did not follow local, national or international guidelines<sup>13-16</sup>. Special care was taken to neither criticize nor discredit the current antimicrobial prescription, nor to put in writing that the current prescription was incorrect.

The record was reviewed again one week later in order to establish whether or not the prescribing physician had adhered to each recommendation. The physician was considered to have followed the recommendation if the appropriate modification had been made within 24 hours of the advice being given. The clinical records were reviewed six weeks later to assess complications and mortality. Data concerning nosocomial infections due to multiresistant bacteria and *C. difficile* colitis observed during 2011 and 2012 were also collected. The quantities of antimicrobials administered were recorded using defined daily doses (DDD).

Paired categorical and continuous variables were compared using the chi-squared test and Mann-Whitney U-test, respectively. Significance was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

During the study period 1,100 patients were transferred to a ward from the ICU. Mean age was 62 (+/- 17) years and 660 patients (60%) were male. The mean stay was 7.6 (+/- 1.3) days in the medical ICU and 4.2 (+/- 0.6) days in the surgical ICU. A total of 437 antimicrobial prescriptions for 286 patients (26%) were revised during the study period. In all, 91 patients (31%) were receiving more than one antimicrobial. Only 21% of antimicrobials were administered orally. The most common indications for antimicrobial prescribing were for infections of the respiratory tract (37%), abdominal cavity (20%), skin (6%), urinary tract (5%) and central catheter (4%). Seventy-one drugs (19%) were prescribed to treat possible infections without clear focal location.

Overall, 271 (62%) prescriptions were considered inappropriate in 183 patients. The origins of inappropriateness are shown in table 1. A total of 182 (66%) prescriptions were considered inadequate in patients transferred from the surgical ICU and 89 (55%) in patients transferred from the medical ICU ( $p=0.019$ ).



	N (%)
Perioperative Prophylaxis	
Treatment duration	24 (9)
Empirical treatment	
Treating unconfirmed infection	116 (43)
Inadequate antimicrobial coverage	92 (34)
Oral route indicated <sup>a</sup>	29 (11)
Targeted treatment	
Treatment duration	8 (3)
Bacterial resistance to agent	2 (1)

<sup>a</sup>Intravenous quinolone was prescribed in 16 cases (55%)

	Proposed recommendation	Addressed recommendation (%)
Adding one more antibiotic	1	1 (100)
Switch to oral route	33	29 (88)
Dosage change	6	5 (83)
Antimicrobial switch	56	45 (80)
Antimicrobial withdrawal	175	132 (75)
Total	271	212 (78)

Proposed recommendations were addressed in 212 cases (78%). Compliance was high in both surgical (146 prescriptions, 80%) and medical departments (66 prescriptions, 74%) ( $p=0.334$ ). There was no significant difference in adherence with respect to the type of recommendation ( $p=0.417$ ) (table 2).

Out of the 282 patients, treatment was considered correct in 99 (35%) and some advice was given in the remaining 183 (65%), which was completely followed in 90 patients (49%) and partially in 49 (27%). However, recommendations were not followed in 44 cases. Mortality in the first and second group was 6.5% (9 patients), and 9.1% in the third (4 patients) ( $p=0.556$ ).

Antimicrobial consumption in 2011 was 160.7 DDDs per 100 occupied bed-days, which decreased to 152.7 DDDs (5% lower) during 2012 (table 3). During 2012, a decrease was detected in the use of colistin quinolones, carbapenems, linezolid, tigecycline, glycopeptides, posaconazole, voriconazole and echinocandins. On the other hand, there was an increase in the consumption of piperacillin/tazobactam, daptomycin, cefazolin and liposomal amphotericin B (table 3).

In 2011, 31 cases of nosocomial *C. difficile* diarrhea were detected (0.15% of inpatients), whereas in 2012 there were 24

cases (0.12%,  $p=0.518$ ). No cases of *C. difficile* diarrhea were presented in patients in whom an antimicrobial recommendation had been made.

## DISCUSSION

The rate of adherence to ID advice in patients transferred to a ward from the ICU may be considered high. This result is encouraging taking into account that this study was based on unsolicited consultations<sup>17-19</sup>. Although many studies have analyzed the role of ID consultation in relation to improve antimicrobial prescribing<sup>9,10,12,17-20</sup>, to the best of our knowledge, none have focused on inpatients shortly after discharge from the ICU.

Considering the marked use of antimicrobial treatments in patients admitted to the ICU, it could be advocated that ID consultation should be performed while patients are in this department. However, this kind of cooperation is not without potential difficulties related to recommendation adherence, such as possible interference due to a patient's clinical instability<sup>21,22</sup>. It has been observed that ICU physicians do not always accept advice from ID specialists, particularly if this involves changes to diagnosis or treatment<sup>12,23</sup>. In some institutions, ID specialists encounter serious problems when contacting ICU physicians or discussing clinical patient challenges<sup>23,24</sup>. Sometimes ID advice can be seen as threatening a loss of autonomy<sup>25</sup>. These factors may have influenced the significant differences found in ID advice acceptance<sup>12</sup>.

Antimicrobial treatment checking when patients are discharged from the ICU may be effective and rewarding because most patients are clinically stable and most microbiological results are already available<sup>26</sup>. This may enable a reduction in the antibacterial spectrum, switching to oral route (removing the IV line) or the withdrawal of antimicrobial drugs<sup>10,23</sup>. In addition, this could represent an opportunity to accurately interpret culture results that could correspond to simple colonization rather than infection<sup>27</sup>. These kinds of programmes are compatible with other antimicrobial stewardship actions established in each institution taking into consideration the available human resources allocated to this activity. Electronic clinical history record systems help to save time reviewing antimicrobial treatments and in optimizing the efficiency of this strategy<sup>24</sup>.

Unlike other studies, lower adherence was not found when the advice related to changes or removal of antimicrobial treatment<sup>12,19</sup>. Remarkably, only 20% of antimicrobials were administered orally. This was particularly striking in the case of intravenous quinolones, which was the group most frequently implicated in "switch to oral route" recommendations<sup>28</sup>. Stressing the importance of switching to the oral route may promote removal of intravenous lines and prevent the development of bacteremia<sup>29</sup>.

Significant differences regarding antibiotic use and bac-

**Table 3** Antimicrobial use during 2011 and 2012 (DDD p per 100 occupied bed-days)

Antimicrobial drug	Year 2011	Year 2012
Quinolone IV <sup>a</sup>	9.98	8.81
Quinolone po	23.19	21.65
Amox/clavulanate	43.66	43.85
Cefazolin	4.53	4.74
Other cephalosporins	13.2	13.62
Piperacillin/tazobactam	6.04	6.22
Carbapenems	12.42	11.81
Daptomycin	0.62	1.03
Linezolid	2.76	2.14
Glycopeptides	4.37	4.23
Colistin	2.95	0.16
Tigecycline	1.32	1.28
Other antibiotics	35.63	33.12
Echinocandins	2.27	2.09
Liposomal amphotericin B	0.62	0.71
Voriconazole	1.37	1.18
Posaconazole	2.43	1.43
Other antifungals	4.45	4.21

<sup>a</sup>Intravenous quinolone was prescribed in 16 cases (55%)

terial resistance have been described between ICUs, sometimes within a single hospital<sup>30</sup>. The present study revealed a higher proportion of inadequate treatment in patients transferred from the surgical ICU. Other authors have also found that antibiotic misuse was higher in the surgical than in the medical ICU<sup>31</sup>. One of the more correctable areas of antibiotic overuse in surgical ICUs is antibiotic prophylaxis. Current recommendations for antimicrobial prophylaxis against surgical-site infection advise that an antimicrobial should be administered immediately before surgery<sup>32</sup>. Adherence to advice was no worse in surgical than in medical departments<sup>17,19</sup>, however, this finding is not consistent with previously published results which observed less compliance in surgical wards<sup>18,23</sup>.

Despite the study being carried out during the first half of 2012, it was decided that the consumption of antibiotics should be measured throughout the year to evaluate the possible influence of prolonged education. The impact of the programme on the overall antibiotic consumption was limited. The slight reduction detected (5%) could be as a result of including only a small part of the antimicrobial prescriptions<sup>27</sup>. It should be noted that the use of most antimicrobials considered to be restricted, such as colistin, linezolid, carbapenems or tigecycline, actually declined, albeit modestly. Worthy of special mention was the decline in the consumption of antifungals, which could be related to a better understanding of the value of *Candida* species isolation in respiratory secretions<sup>27</sup>.

One limitation of this study is that not all the changes in antimicrobial treatments could be attributed to the written recommendations because some of them could have been made by the attending physician on their own initiative.

In summary, unsolicited post-prescription antibiotic review in patients transferred to a ward from the ICU can be successfully implemented with a high degree of compliance. This approach may be cost effective and could be included as part of an antimicrobial stewardship programme in institutions that devote limited human resources to improve antimicrobial prescribing.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported in part by unrestricted educational grants from the Spanish Ministry of Health [EC11-094]. The authors wish to thank Martin Hadley-Adams for assisting with the English language and preparation of the manuscript.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 273–81.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/EMA. ECDC/EMA Joint Technical Report: the bacterial challenge: time to react. 2009. Available at: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
3. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 (suppl 3): 15–21.
4. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 450–9.
5. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–77.
6. Srinivasan A. Engaging hospitalists in antimicrobial stewardship: the CDC perspective. *J Hosp Med* 2011; 6 (suppl 1): S31–S33.
7. Rodriguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIHSEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: e1-e22.
8. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practice.

- es for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003543.
9. Curcio D. Antibiotic stewardship: the "real world" when resources are limited. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 666-8.
  10. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 82-8.
  11. Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, Chang F. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1:32. doi: 10.1186/2047-2994-1-32.
  12. Pulcini C, Pradier C, Samat-Long C, Hyvernat H, Bernardin G, Ichai C, et al. Factors associated with adherence to infectious diseases advice in two intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 546-50.
  13. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 997-1005.
  14. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 171: 388-416.
  15. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. Guidelines for the empirical antibiotic treatment of intraabdominal infections. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18:179-86.
  16. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25:111-30.
  17. Fariñas MC, Saravia G, Calvo-Montes J, Benito N, Martínez-Garde JJ, Fariñas-Alvarez C, et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 292. doi: 10.1186/1471-2334-12-292.
  18. Mondain V, Lieutier F, Haseine L, Poiree M, Lions C, Pulcini C. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*. 2013;41:621-8. doi: 10.1007/s15010-013-0431-1.
  19. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: factors associated with counselling and physicians' compliance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 227-35
  20. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2008; 36: 283-90.
  21. Lim WS, Macfarlane JT. Importance of severity of illness assessment in management of lower respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:121-5.
  22. Kawanami GH, Fortaleza CM. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 528-35.
  23. Lo E, Rezaei K, Evans AT, Madariaga MG, Phillips M, Brobbey W, Schwartz DN, et al. Why don't they listen? Adherence to recommendations of infectious disease consultations. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1212-18.
  24. Tenenbaum MJ. Infectious diseases consultative recommendations: if heard, they can be listened to. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1219-21.
  25. Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: application in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 683-702.
  26. Roger PM, Labate C, Serre S, Zumbo C, Valério L, Bonnet H, et al. Factors associated with effective reassessment of antibiotic therapy on day 3. *Med Mal Infect* 2013; 43: 123-7.
  27. Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:550-7.
  28. Jones M, Huttner B, Madaras-Kelly K, Nechodom K, Nielson C, Bidwell Goetz M, et al. Parenteral to oral conversion of fluoroquinolones: low-hanging fruit for antimicrobial stewardship programs?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 362-7.
  29. Sawyer M, Weeks K, Goeschel CA, Thompson DA, Berenholtz SM, Marsteller JA et al. Using evidence, rigorous measurement, and collaboration to eliminate central catheter-associated bloodstream infections. *Crit Care Med* 2010; 38 (8 Suppl): S292-8.
  30. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 843-50.
  31. Erbay A, Bodur H, Akinci E, Colpan A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. *J Hosp Infect* 2005; 59: 53-61.
  32. Sohn AH, Parvez FM, Vu T, Hai HH, Bich NN, Le Thu TA, et al. Prevalence of surgical-site infections and patterns of antimicrobial use in a large tertiary-care hospital in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:382-7.

Hugo E. Villar  
Mónica B Jugo  
Matías Visser  
Mariana Hidalgo  
Gabriel Hidalgo  
Gustavo Cesar Maccallini

# Rápida adquisición de resistencia *in vitro* al ertapenem en *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido

Departamento de Bacteriología Clínica, Laboratorio Hidalgo, Buenos Aires, Argentina.

---

## RESUMEN

**Introducción.** Las infecciones por *Escherichia coli* productoras de BLEE son cada vez más frecuentes en la comunidad. Ertapenem (ERT) presenta muy buena actividad frente a estas cepas y es una excelente indicación en infecciones severas en etapa de manejo ambulatorio. El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de selección de mutantes resistentes a carbapenemas en una colección de aislamientos clínicos de *E. coli* productoras de BLEE.

**Material y métodos.** Se buscaron mutantes resistentes en uno y dos pasos a ERT, imipenem (IMI) y meropenem (MER) por inoculación de  $10^9$  ufc/ml en placas de agar Mueller Hinton conteniendo las carbapenemas a diferentes concentraciones. La concentración inhibitoria mínima (CMI) en las cepas originales y mutantes se determinó con el método epsilométrico Etest.

**Resultados.** No se pudieron seleccionar mutantes resistentes con IMI y MER. Al utilizar ERT se obtuvieron mutantes resistentes en 13 de 57 aislamientos clínicos (22,8 %). Todos los mutantes resistentes fueron resistentes a ERT con CMI  $\geq 1$  mg/L pero mantuvieron sensibilidad a IMI y MER. Se obtuvieron 6 MR segundo paso con ERT las cuales presentaron resistencia de alto nivel a ERT (CMI  $\geq 8$  mg/L). Se observó resistencia cruzada a MER en 3 de ellas y en 1 a IMI. Los cuatro mutantes resistentes de segundo paso obtenidos con MER fueron resistentes a ERT y MER y en 2 de ellas se observó resistencia cruzada a IMI.

**Conclusiones.** La selección de mutantes resistentes a ERT es frecuente en cepas de *E. coli* productoras de BLEE. Para obtener mutantes resistentes a MER e IMI es necesario un segundo paso de selección. El uso de ERT en infecciones con inóculo alto, focos no drenados y con cepas productoras de BLEE debería ser vigilado para reducir el riesgo de selección de resistencia.

**Palabras clave:** Ertapenem; BLEE; carbapenema; resistencia; *E. coli*.

---

Correspondencia:  
Hugo Edgardo Villar  
Departamento de Bacteriología Clínica, Laboratorio Hidalgo,  
Ladislao Martínez 43 B1640EYA Martínez, Buenos Aires, Argentina  
011 4898-5300  
E-mail: hugo.villar@laboratorihidalgo.com

## In vitro emergence of ertapenem resistance in *Escherichia coli* producing extended-spectrum $\beta$ -lactamase

### ABSTRACT

**Introduction.** The occurrence of community-associated infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* is increasing worldwide. These organisms are frequently resistant to many of the antimicrobial agents but remain susceptible to carbapenems. We investigated the in vitro emergence of carbapenem resistance in a collection of clinical isolates of ESBL-producing *E. coli*

**Material and methods.** First and second-step resistant mutants were obtained from *E. coli* with ESBL. Aliquots of 50  $\mu$ l containing  $> 10^9$  CFU were applied to Mueller-Hinton plates containing meropenem, imipenem or ertapenem. MICs for native strains and mutants were determined using the epsilometric test (E-test).

**Results.** Resistant mutants were not selected with imipenem or meropenem. *E. coli* growth was observed on ertapenem (0.5 mg/L)-containing plates in 13 of 57 clinical isolates (22.8 %). The ertapenem MIC for these first-step mutants were  $\geq 1$  mg/L, remaining susceptible to imipenem and meropenem. The first-step mutants were used as native strains. Six second-step resistant mutants were selected with ertapenem. All were fully resistant (CMI  $\geq 8$  mg/L) to ertapenem, three were resistant to meropenem and one to imipenem. Four second-step resistant mutants were selected with meropenem. All were resistant to ertapenem, meropenem, and two of them were resistant to imipenem.

**Conclusions.** Stable resistant mutants were easy to select with ertapenem among ESBL-producing *E. coli*. Two steps were necessary to select resistant mutants to meropenem or imipenem. The use of ertapenem in high-inoculum infections or in undrained focus of infection should be monitored to reduce the risk on selection of resistance

**Key words:** Ertapenem, ESBL, carbapenem, resistance, *E. coli*

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia y variedad de las betalactamasas se ha incrementado de manera exponencial en las últimas décadas<sup>1</sup>. Los aislamientos de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) siempre fueron considerados como organismos multirresistentes intrahospitalarios. Sin embargo, en los últimos años se ha venido observando un incremento de infecciones en la comunidad ocasionadas por *Escherichia coli* productoras de BLEE<sup>2</sup>. Muchas de estas cepas provienen de infecciones del tracto urinario (ITU) y las opciones terapéuticas son escasas dado que frecuentemente presentan resistencia a otras familias de antibióticos<sup>3</sup>. Publicaciones recientes proponen para las ITU no complicadas el uso de viejos antibióticos como fosfomicina y nitrofurantoina, mientras que, para ITU complicadas se sugiere el uso de ertapenem (ERT)<sup>4-8</sup>. Algunos autores han demostrado en aislamientos clínicos de *E. coli* que la presencia de betalactamasas sumado a fenómenos de impermeabilidad o pérdida de porinas produce resistencia a carbapenemas<sup>9-14</sup>. En nuestro país *E. coli* productora de BLEE empieza a comportarse como un microorganismo endémico en la comunidad. Recientemente observamos una tasa de portación fecal de *E. coli* productora de BLEE del 17,3 % en pacientes de la comunidad mientras que 57 de 374 (15,2 %) aislamientos de *E. coli* de orinas de hombres mayores de 50 años ambulatorios no institucionalizados eran productoras de BLEE<sup>15,16</sup>. Considerando que las carbapenemas son una de las opciones terapéuticas decidimos llevar a cabo un estudio con el objeto de determinar en esos aislamientos clínicos la capacidad de selección de mutantes resistentes de ERT, imipenem (IMI) y meropenem (MER).

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó con 57 cepas únicas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas consecutivamente de cultivos de orina de hombres mayores de 50 años ambulatorios no institucionalizados. Se eligió este grupo ya que las ITU habitualmente se consideran como complicadas empleándose cada vez con mayor frecuencia las carbapenemas. La utilización de aislados de pacientes de la comunidad disminuye la probabilidad de incluir cepas epidémicas. Todos los aislamientos se recuperaron en Laboratorio Hidalgo, Buenos Aires, Argentina y fueron conservados a -20 °C en caldo tripteína soya con glicerol 15 % (Remel, Lenexa Kansas USA). En el momento de realizar el estudio se subcultivaron en medio cromogénico CHROMagar Orientation (CHROMagar Paris, Francia). Las colonias que no presentaron color compatible luego de 48 h de incubación fueron descartadas. Se reconfirmó la identificación por métodos convencionales en todos los aislamientos.

La detección fenotípica de las BLEE se realizó según la norma del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) del año 2013. Se consideró la prueba positiva cuando el halo del disco de ceftazidima más ácido clavulánico y/o cefotaxima más ácido clavulánico fue  $\geq 5$  mm respecto del halo de ceftazidima y/o cefotaxima, respectivamente<sup>17</sup>. Para detectar la presencia

de carbapenemasas se realizó el método de Hodge modificado de acuerdo a la misma norma del CLSI<sup>17</sup>. Se determinó sensibilidad a cefoxitina por el método de difusión por discos para descartar la presencia de cefalosporinas.

La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a las carbapenemas en los aislamientos clínicos y mutantes resistentes se realizó con tiras E-test (AB Biodisk, Solna, Suecia) siguiendo las instrucciones del fabricante.

La selección de mutantes resistentes de primer paso se realizó inoculando 50  $\mu$ l de un caldo de cultivo de toda la noche de cada cepa en placas de agar Mueller Hinton conteniendo 0,5 mg/L de ERT, IMI y MER. Para la selección de mutantes resistentes de segundo paso se emplearon concentraciones de 4x CMI. La tasa de mutación se obtuvo de la división entre la cantidad de mutantes y el recuento bacteriano del inóculo. Se eligió 0,5 mg/L de cada carbapenema en la primera etapa de obtención de mutantes ya que esta concentración es la menor a partir de la cual se considera no susceptible a una de las carbapenemas (ERT). A los fines de este estudio se tabularon los mutantes resistentes que fueron estables luego de tres subcultivos en medio libre de antibióticos. Cuando se obtuvo más de un mutante resistente se conservó la representativa de cada fenotipo resistente.

## RESULTADOS

Los 57 aislamientos clínicos presentaron fenotipo positivo para la producción de BLEE fueron negativos para la producción de carbapenemasas y sensibles a cefoxitina. Todos los aislamientos fueron sensibles a ERT, IMI y MER según los puntos de corte del CLSI. No se recuperaron mutantes resistentes al utilizar IMI y MER como agentes selectivos mientras que con ERT se obtuvieron mutantes resistentes con una frecuencia de  $1,1 \times 10^{-9}$  a  $2,0 \times 10^{-8}$  en 13 de 57 aislamientos clínicos (22,8%). Las características de los mutantes resistentes se observan en la tabla 1. La CMI de los mutantes resistentes seleccionados con ERT se incrementaron respecto de la cepa original en 5,3 a 62,5 veces a ERT, 2,7 a 16,5 veces a MER y solo hasta 2 veces para IMI. Todos los mutantes resistentes fueron resistentes a ERT con CMI  $\geq 1$  mg/L pero se mantuvieron sensibles a IMI y MER.

Los 13 mutantes resistentes de primer paso fueron expuestos a 4 x CMI de ERT, IMI y MER. Con ERT se obtuvieron mutantes resistentes de segundo paso con una frecuencia de  $8,0 \times 10^{-9}$  a  $4,2 \times 10^{-8}$  a partir de 6 de los 13 mutantes resistentes de primer paso (46,1%) las cuales presentaron resistencia de alto nivel a ERT (CMI  $\geq 8$  mg/L). En 3 y 5 de estos 6 mutantes resistentes de segundo paso se mantuvo la sensibilidad a MER e IMI, respectivamente (CMI  $\leq 1$  mg/L).

Con MER como agente selectivo se obtuvieron mutantes resistentes de segundo paso con una frecuencia de  $5,0 \times 10^{-8}$  a  $2,4 \times 10^{-8}$  a partir de 4 de los 13 mutantes resistentes de primer paso (30,8 %). En todas se observó pérdida de sensibilidad a ERT y MER mientras que 2 conservaron sensibilidad a IMI (CMI  $\leq 1$  mg/L). No fue posible obtener mutantes resistentes de se-

**Tabla 1** Sensibilidad a carbapenemas de las cepas originales y sus mutantes resistentes de primer y segundo paso seleccionadas con ertapenem

Cepa	CMI (mg/L) Ertapenem			CMI (mg/L) Meropenem			CMI (mg/L) Imipenem		
	Original	MRE1	MRE2	Original	MRE1	MRE2	Original	MRE1	MRE2
LH1	0,125	2	8	0,023	0,38	2	0,19	0,25	0,38
LH2	0,125	1,5	32	0,047	0,125	2	0,38	0,38	4
LH3	0,094	2	8	0,047	0,125	0,5	0,19	0,25	0,38
LH4	0,125	1	≥32	0,094	0,25	4	0,19	0,25	1
LH5	0,19	1	8	0,047	0,25	0,5	0,25	0,25	0,38
LH6	0,094	3	8	0,047	0,25	1	0,19	0,25	0,38
LH7	0,125	1,5	NO	0,094	0,25	NO	0,25	0,25	NO
LH8	0,19	4	NO	0,094	0,25	NO	0,25	0,25	NO
LH9	0,125	4	NO	0,094	0,5	NO	0,125	0,19	NO
LH10	0,19	2	NO	0,032	0,125	NO	0,19	0,38	NO
LH11	0,047	1	NO	0,023	0,094	NO	0,125	0,19	NO
LH12	0,032	1,5	NO	0,016	0,25	NO	0,125	0,19	NO
LH13	0,064	4	NO	0,032	0,5	NO	0,125	0,25	NO

MRE1: Mutante resistente de primer paso seleccionada con ertapenem; MRE2: Mutante resistente de segundo paso seleccionada con ertapenem; NO: No observado

**Tabla 2** Sensibilidad a carbapenemas de las cepas originales, sus mutantes resistentes de primer paso seleccionadas con ertapenem y las mutantes resistentes de segundo paso seleccionadas con meropenem

Aislamiento/mutante		CMI (mg/L)		
		Ertapenem	Meropenem	Imipenem
LH2	Original	0,125	0,047	0,38
MRE1		1,5	0,125	0,38
MRM2 <sub>MRE1</sub>		8	2	2
LH3	Original	0,094	0,047	0,19
MRE1		2	0,125	0,25
MRM2 <sub>MRE1</sub>		16	2	0,5
LH4	Original	0,125	0,094	0,19
MRE1		1	0,25	0,38
MRM2 <sub>MRE1</sub>		≥32	≥32	8
LH6	Original	0,094	0,047	0,19
MRE1		3	0,25	0,25
MRM2 <sub>MRE1</sub>		8	2	0,5

MRE1: Mutante resistente de primer paso seleccionada con ertapenem; MRM2<sub>MRE1</sub>: Mutante resistente de segundo paso seleccionada con meropenem a partir de una mutante resistente de primer paso seleccionada con ertapenem.

gundo paso al utilizar IMI sobre los 13 mutantes resistentes de primer paso.

## DISCUSIÓN

Este estudio demostró que empleando concentraciones equivalentes al punto de corte de ERT se selecciona mutantes resistentes en un paso sobre el 22,8 % de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE. Las CMI a MER se incrementaron hasta 16,5 veces pero permanecieron dentro del intervalo de sensibilidad mientras que el efecto sobre IMI fue mínimo. El aumento en la CMI a ERT y MER sugiere que ambos comparten algunas de las vías de ingreso en la bacteria a diferencia de IMI que solo

tuvo incrementos de hasta 2 veces en la CMI. No encontramos publicaciones similares que muestren la prevalencia de selección de mutantes resistentes sobre un número importante de cepas de *E. coli* productoras de BLEE. Credito et al. estudiaron la concentración preventiva de mutantes (CPM) en 25 cepas de *E. coli* (10 betalactamasas negativas y 15 betalactamasas positivas). Observan que la CPM/CMI es  $\geq 16$  mg/L en 9 de 25 cepas para ERT, 2 de 25 a MER y en ninguna para IMI<sup>18</sup>. Nuestros resultados son coincidentes para ERT donde se obtienen mutantes resistentes en un paso y para IMI donde no fue posible seleccionarlos. La elevada prevalencia en la selección de mutantes resistentes a ERT encontrada en este trabajo podría deberse a que todos los aislamientos fueron fenotipo positivo para producción de BLEE. En ese sentido Adler et al. demuestra que la presencia de una BLEE en combinación con pérdida de porinas aumenta la frecuencia de subpoblaciones resistentes a carbapenemas y de manera especial a ERT<sup>19</sup>. Tangden et al. usando un modelo farmacocinético *in vitro* encuentran que es frecuente la emergencia de subpoblaciones deficientes en porinas cuando se enfrentan cepas de *E. coli* productoras de BLEE con ERT. Esas mutantes presentaron CMI a ERT de 0,75 mg/L a 1,5 mg/L y permanecieron sensibles a IMI y MER de manera similar a los mutantes resistentes de primer paso obtenidas en este trabajo<sup>20</sup>. La utilización en este estudio de 0,5 mg/L de cada carbapenem en lugar de 4 x CMI para la selección en un paso de mutantes resistentes podría infravalorar la generación de mutantes resistentes en las cepas más sensibles. Esto podría ocurrir para el caso de MER donde la CMI en nuestras cepas originales fue inferior respecto de ERT e IMI. De todas maneras utilizar una concentración en el

punto de corte permite detectar mutantes resistentes en un paso con resistencia de alto nivel las cuales eventualmente tendrían mayores posibilidades de producir fallos en el tratamiento. La selección de mutantes resistentes a ERT no estuvo relacionada a diferencias de CMI en las cepas originales respecto de las que no lo hicieron. Se obtuvieron de cepas con CMI de 0,19 mg/L (LH5, LH8 y LH10) así como de otras con CMI de 0,032 a 0,064 mg/L (LH12 y LH13).

ERT y MER fueron efectivos en seleccionar mutantes resistentes de segundo paso al enfrentarlas con los mutantes resistentes de primer paso obtenidas con ERT. Todos los mutantes resistentes de segundo paso seleccionadas con ERT o MER presentaron resistencia de alto nivel a ERT (CMI  $\geq$  8 mg/L) y recién en esta segunda etapa se observa resistencia MER y en algunas cepas a IMI. Adler et al. no reportan sensibilidad a IMI sin embargo los mutantes de segundo paso con alteraciones en los genes *ompR* y *ompZ* presentaron el mismo fenotipo de resistencia cruzada a MER<sup>19</sup>.

Este trabajo presenta algunas limitaciones ya que no fue posible la caracterización molecular de las betalactamasas ni el estudio del perfil de proteínas de membrana externa. De todas maneras en ausencia de carbapenemasas, se observa que ERT podría ser la llave del proceso de incremento de resistencia a las carbapenemas en cepas productoras de BLEE. ERT es la carbapenema menos estable frente a las betalactamasas<sup>21,22</sup>. Diferentes BLEE incluyendo una de las más diseminadas en todo el mundo como la CTX-M-15 presentan una mínima actividad hidrolítica sobre las carbapenemas. Esta situación sumada a la pérdida o disminución de la expresión de porinas es responsable de resistencia a las carbapenemas en *Klebsiella pneumoniae* y *E.coli*<sup>23</sup>. En los aislamientos clínicos de *E. coli* caracterizados hasta el momento, la resistencia a las carbapenemas no asociada a carbapenemasas ha sido vinculada a la presencia de betalactamasas y disminución de expresión de porinas y en todos los casos se registró uso de carbapenemas<sup>9-14</sup>. Algunos de estos aislamientos clínicos ocurrieron durante el uso prolongado de IMI y difiere de lo obtenido *in vitro* en este trabajo. Esto podría deberse a que el incremento en la CMI ocurriría de manera gradual y muchas veces relacionado a otras betalactamasas como las de tipo CMY<sup>11-14</sup>. En oposición la resistencia a ERT puede seleccionarse en un paso con concentraciones de hasta 62,5 veces la CMI. En conclusión, consideramos que la selección de mutantes resistentes a ERT es frecuente en aislamientos de *E. coli* productoras de BLEE. La utilización de ERT en infecciones con inóculo alto y focos no drenados frente a este tipo de cepas debería ser vigilada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bush, K. Proliferation and significance of clinically relevant  $\beta$ -lactamasas. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013;1277:84-90.
- Naseer U, Sundsfjord A. The CTX-M Conundrum: Dissemination of Plasmids and *Escherichia coli* Clones. *Microbial Drug Resistance* 2011;17:83-97.
- Morosini MI, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E et al. Antibiotic coresistance in extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae and *in vitro* activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2695-9.
- Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4006-8.
- de Cueto M, Hernandez JR, Lopez-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:613-6.
- Liu HY, Lin HC, Lin YC, Yu SH, Wu WH, Lee YJ. Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomycin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44:364-8.
- Tamayo J, Orden B, Cacho J, Cuadros J, Gomez-Garces JL, Alos JI. Activity of ertapenem and other antimicrobials against ESBL-producing enterobacteria isolated from urine in patients from Madrid. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20:334-8.
- Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1510-3.
- Lartigue M-F, Poirel L, Poyart C, Réglie-Poupet H, Nordmann P. Ertapenem resistance of *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2007;13, No 2.
- Guillon H, Tande D, Mammeri H. Emergence of Ertapenem Resistance in an *Escherichia coli* Clinical Isolate Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamasas AmpC. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 4443-6
- Liu YF, Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, Wu JJ. Characterization of carbapenem-non-susceptible *Escherichia coli* isolates from a university hospital in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:1020-3.
- Poirel L, Héritier C, Spicq C, Nordmann P. *In vivo* acquisition of high-level resistance to imipenem in *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3831-3.
- Pavez M, Neves P, Dropa M, Matté MH, Grinbaum RS, Elmor de Araújo MR, et al. Emergence of carbapenem-resistant v producing CMY-2-type AmpC  $\beta$ -lactamasas in Brazil. *J Med Microbiol* December 2008; 57:1590-2.
- Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodríguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:534-7.
- Villar HE, Baserni MN, Jugo MB. Faecal carriage of extended spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae and carbapenem-resistant Gram-negative bacilli within community settings. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7:630-4.

- 16 Villar HE, Jugo M, Macan A, Visser M, Hidalgo M, Maccallini GS . Frequency and antibiotic susceptibility patterns of urinary pathogens in male outpatients. *J Infect Dev Ctries* 2013;in press.
- 17 Clinical and Laboratory Standards Institute (2013) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing .Nineteenth informational supplement, M100-S 23. CLSI,Wayne (PA).
- 18 Credito K, Kosowska-Shick K, Appelbaum PC. Mutant prevention concentrations of four carbapenems against gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2692-5.
- 19 Adler M, Anjum M, Andersson DI, Sandegren L. Influence of acquired  $\beta$ -lactamases on the evolution of spontaneous carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68; 51-9.
- 20 Tängdén T, Adler M, Cars O, Sandegren L, Löwdin E. Frequent emergence of porin-deficient subpopulations with reduced carbapenem susceptibility in ESBL-producing *Escherichia coli* during exposure to ertapenem in an in vitro pharmacokinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1319-26.
- 21 Livermore DM, Seaton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:331-44.
- 22 Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:71-4.
- 23 Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion *Front Microbiol* 2012; 3:110.



Iolanda Jordan<sup>1</sup>  
 Lluïsa Hernandez<sup>1</sup>  
 Mónica Balaguer<sup>1</sup>  
 José-Domingo López-Castilla<sup>2</sup>  
 Lidia Casanueva<sup>3</sup>  
 Cristina Shuffelman<sup>4</sup>  
 María-Angeles García-Teresa<sup>5</sup>  
 Juan-Carlos de Carlos<sup>6</sup>  
 Paloma Anguita<sup>7</sup>  
 Lorenzo Aguilar<sup>8</sup>  
 on behalf of the ERICAP  
 study group

## *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* invasive infections in the PICU: clinical features, prognosis and mortality

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Intensive Care Unit, Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

<sup>3</sup>Pediatric Intensive Care Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.

<sup>4</sup>Pediatric Intensive Care Unit, Hospital La Paz, Madrid, Spain.

<sup>5</sup>Intensive Care Unit, Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain.

<sup>6</sup>Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

<sup>7</sup>Medical Dpt., Astellas Pharma S.A., Madrid, Spain.

<sup>8</sup>Microbiology Unit, Medicine Dpt., School of Medicine, Univ. Complutense, Madrid, Spain.

### ABSTRACT

*Candida albicans* remains the most common agent associated with invasive *Candida* infection (ICI), but with increasing number of non-*albicans* species. An epidemiological, observational study exploring host criteria, clinical characteristics and mortality of ICI was performed in 24 pediatric intensive care units (PICU) in Spain.

Patients were analyzed in global and distributed by infecting species (for groups with  $\geq 15$  patients). A total of 125 ICI were included: 47 by *C. albicans*, 37 by *C. parapsilosis*, 19 by *C. tropicalis*, 4 *C. glabrata*, and 18 others. Up to 66% of ICI by *C. albicans* and 75.7% by *C. parapsilosis* occurred in children  $\leq 24$  months, while the percentage of children  $>60$  months was higher in ICI by *C. tropicalis*. Bloodstream infection was most common among *C. tropicalis* (78.9%) or *C. parapsilosis* (83.8%) ICI, but urinary infections were almost as common as bloodstream infections among *C. albicans* ICI (31.9% and 38.3%, respectively). Fever refractory to antimicrobials was the most frequent host criterion (46.4% patients), but with equal frequency than prolonged neutropenia in *C. tropicalis* ICI. Thrombopenia was more frequent ( $p < 0.05$ ) in *C. parapsilosis* (60.7%) or *C. tropicalis* (66.7%) ICI than in *C. albicans* ICI (26.5%). Uremia was more frequent ( $p < 0.05$ ) in *C. albicans* (78.3%) or *C. tropicalis* (73.3%) than in *C. parapsilosis* ICI (40.7%). Multiple organ failure and heart insufficiency was higher in *C. tropicalis* ICI. Short duration ( $\leq 7$  days) of PICU stay was more frequent in *C. albicans* ICI. Mortality rates were: 8.5% (*C. albicans* ICI), 13.5% (*C. parapsilosis* ICI) and 23.3% (*C. tropicalis* ICI).

ICI by different *Candida* species showed different clinical profiles and mortality, making essential identification at species level.

**Key words:** PICU; Invasive *Candida* infection; *Candida albicans*; *Candida parapsilosis*; *Candida tropicalis*

Correspondence:  
 Iolanda Jordán, MD PhD  
 Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Deu  
 Passeig Sant Joan de Deu 2  
 08950 Esplugues de Llobregat  
 Barcelona (Spain)  
 E-mail: ijordan@hsjdbcn.org

### Infección invasiva por *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* en la UCI pediátrica: características clínicas, pronóstico y mortalidad

### RESUMEN

*Candida albicans* es el agente más frecuentemente asociado con candidiasis invasiva, pero con un número creciente de casos causados por especies no-*albicans*. Se realizó un estudio epidemiológico observacional explorando criterios del huésped, características clínicas y mortalidad en 24 unidades de cuidados intensivos pediátricas en España.

Se analizó a los pacientes en conjunto y distribuidos por la especie infectante (para aquellos grupos con  $\geq 15$  pacientes). Se incluyó un total de 125 candidiasis invasivas: 47 por *C. albicans*, 37 por *C. parapsilosis*, 19 por *C. tropicalis*, 4 por *C. glabrata*, y 18 casos por otras especies. Hasta un 66% de las candidiasis invasivas por *C. albicans* y un 75,7% de las causadas por *C. parapsilosis* ocurrieron en niños  $\leq 24$  meses, mientras que el porcentaje de niños con  $>60$  meses fue mayor en el grupo de candidiasis invasiva por *C. tropicalis*. La candidemia fue la infección más frecuente en el grupo de infecciones por *C. tropicalis* (78,9%) o *C. parapsilosis* (83,8%), pero las infecciones del tracto urinario fueron tan frecuentes como la bacteremia entre las infecciones por *C. albicans* (31,9% y 38,3%, respectivamente). La fiebre refractaria a antimicrobianos fue el criterio de huésped más frecuente (46,4% pacientes), pero con igual frecuencia que la neutropenia prolongada en la candidiasis invasiva por *C. tropicalis*. La trombopenia fue más frecuente ( $p < 0,05$ ) en las infecciones por *C. parapsilosis* (60,7%) o *C. tropicalis* (66,7%) que en las producidas por *C. albicans* (26,5%). La uremia fue más frecuente ( $p < 0,05$ ) en las infecciones por *C. albicans* (78,3%) o *C. tropicalis* (73,3%) que en las producidas por *C. parapsilosis* (40,7%). El fallo multi-orgánico y la insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes en el grupo de infecciones por *C. tropicalis*. La estancia corta ( $\leq 7$  días) en la unidad fue más frecuente en el caso de infecciones por *C. albicans*. Las tasas de mortalidad fueron: 8,5% (*C. albicans*), 13,5% (*C. parapsilosis*) y 23,3% (*C. tropicalis*). El análisis

de la candidiasis invasiva por las distintas especies de *Candida* mostró perfiles clínicos diferentes y distintas tasas de mortalidad, haciendo esencial la identificación a nivel especie.

**Palabras clave:** Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica; candidiasis invasiva; *Candida albicans*; *Candida parapsilosis*; *Candida tropicalis*

## INTRODUCTION

Invasive *Candida* infection (ICI) in the pediatric intensive care unit (PICU) presents as candidemia or disseminated candidiasis, with a reported incidence of 43 cases/100,000 admissions<sup>1</sup>. Epidemiology of *Candida* species depends mostly on the institution, the studied population and host factors, which are quite different in previously healthy children hospitalized in PICUs than in those whose hospitalization is related to malignancies or severe hematological diseases<sup>2</sup>. Over time changes in *Candida* ecology have also been related with the widespread use of azole therapy<sup>3-5</sup>. *Candida albicans* remains the most common fungal agent associated with ICI, but with increasing number of infections due to non-*albicans* species as *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*<sup>6-8</sup>. ICI by *C. albicans* decreases when increasing the patient's age, a fact probably related with mother-child transmission<sup>9</sup>, *C. tropicalis* may be associated with patients with malignancy or neutropenia<sup>2</sup> and *C. parapsilosis* with horizontal transmission through health-care personnel<sup>9</sup>.

Invasive candidiasis has been associated with severe sepsis, septic shock and multiorgan failure, with clinical characteristics resembling those by bacterial pathogens<sup>4,10</sup> since no pathognomonic signs or symptoms are present, especially in children<sup>11,12</sup>. The disease is usually late diagnosed in the course of the PICU stay, making early diagnosis a challenge for intensivists. Together with the shifting trend from *C. albicans* towards non-*albicans* species, there is an associated increase in mortality<sup>11</sup>. In this sense, virulence of non-*albicans* species seems to be greater than that of *C. albicans*, with their isolation (particularly *C. tropicalis*) associated with higher mortality<sup>12,13</sup>. However, previous studies suggest that *C. parapsilosis* is a less fit or virulent species<sup>14,15</sup>, and in adults *C. parapsilosis* fungemia is associated with lower mortality than non-*parapsilosis* candidemia<sup>16</sup>. Invasive candidiasis prolongs hospital stay, increases treatment costs and is associated with high crude and attributable mortality<sup>11</sup>. Although the mortality rate is lower in children than in adults<sup>16</sup>, the attributed mortality has been reported to be around 10-15% among neonates and infants<sup>17,18</sup>, being PICU patients at the highest risk of death due to candidemia<sup>12,19</sup>.

The aim of this study was to explore host criteria, clinical characteristics and mortality of a series of pediatric patients with ICI in the PICU in Spain.

## MATERIAL AND METHODS

An epidemiological, observational, multicentre study was performed in 24 Spanish PICUs. Patients with diagnosis of

ICI aged 7 days to 18 years were included regardless of basal diagnoses. Premature neonates and patients with stay in the PICU for <3 days were excluded. The study consisted of a prospective phase including all children with ICI during one year and a retrospective review of clinical records of children with diagnosis of ICI from January 2008 to December 2009 in order to obtain at least 100 ICI cases with all retrospective and prospective cases included. The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments: The study protocol was approved by Research Ethic Committees of all hospitals and informed consent from parents/guardians was obtained before inclusion.

Demographical data, reasons for PICU admission, clinical, analytical and treatment data were recorded. Patients were followed until hospital discharge. Definitions of proven, probable and possible ICI were those of the EORTC/MSG consensus group<sup>20</sup>. Patients were analyzed in global (all patients) and distributed by infecting species, with analysis of groups with  $\geq 15$  patients in separate.

Severity was evaluated by the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) II score and the age-corrected probability of mortality was obtained using the Pollack equation: [Logit = (0.207\*PRISM-(0.005\*(age in months))-0.433\*1(if postoperative)-4.782]; Predicted Death Rate =  $e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$ <sup>21,22</sup>. Percentiles 25, 50 and 75 were used as cut-offs.

Comparisons between proportions in the different groups were performed by the  $\chi^2$  test and the Fisher's exact test, when necessary. For quantitative variables, since data did not showed normality in the Kolmogorov - Smirnov test, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, when necessary, were used.

Statistical analyses were performed using SPSS v 14 programme (SPSS Inc, Chicago IL).

## RESULTS

Overall, 125 patients were included, 43 children in the prospective phase and 82 in the retrospective one. Of them, 115 patients had proven ICI, 8 probable ICI and 2 possible ICI.

Forty-seven children were infected by *C. albicans*, 37 by *C. parapsilosis*, 19 by *C. tropicalis*, and 22 children were infected by other species or isolation was reported as *Candida* spp. (14 *Candida* spp., 4 *C. glabrata*, 2 *C. krusei*, 1 *C. lusitanae* and 1 *C. famata*).

Demographic data are summarized in table 1. Up to 60.8% patients were males; median age was 11 months, without significant differences between the infecting species. Most patients (54.4% of total cases) were  $\leq 12$  months old (43.2% were 2-12 months, and 11.2% were  $\leq 1$  month), followed by children >60 months old (5 years) that represented 19.2% of total cases. Although non-significant, the percentage of children >60 months of age was higher among patients infected by *C. tropicalis* than among those with ICI by *C. parapsilosis* (31.6%

Table 1	Demographic data; expressed as n (%) except where indicated			
	All <i>Candida</i> n= 125	<i>Candida albicans</i> n= 47	<i>Candida parapsilosis</i> n= 37	<i>Candida tropicalis</i> n= 19
Males	76 (60.8)	27 (57.4)	25 (67.6)	14 (73.7)
Age [median (IQ) in months]	11 (2-36)	9 (3-48)	6 (2.5-30)	12 (3-72)
Living in urban/metropolitan areas	83 (66.4)	39 (83.0)	15 (40.5) <sup>a</sup>	15 (78.9)
Admission to PICU from hospital wards	62 (49.6)	27 (57.4)	12 (32.4) <sup>b</sup>	11 (57.9)
Reason for PICU admission <sup>c</sup>				
Infectious disease	73 (58.4)	25 (53.2)	19 (51.4)	10 (52.6)
Surgery	23 (18.4)	9 (19.1)	9 (24.3)	4 (21.1)
Trauma	3 (2.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic disease	23 (18.4)	10 (21.3)	5 (13.5)	4 (21.1)
Cardiovascular disease	35 (28.0)	11 (23.4)	8 (21.6)	10 (5.2) <sup>d</sup>
Malignancy	7 (5.6)	2 (4.3)	2 (5.4)	2 (10.5)

<sup>a</sup>p<0.05 vs. *C. albicans* or *C. tropicalis*; <sup>b</sup>p<0.05 vs. *C. albicans*; <sup>c</sup>More than one reason may be present in a single patient; <sup>d</sup>p<0.05 vs. *C. albicans* or *C. parapsilosis*

Table 2	Host criteria and type of infection, n (%)			
	All <i>Candida</i> n= 125	<i>Candida albicans</i> n= 47	<i>Candida parapsilosis</i> n= 37	<i>Candida tropicalis</i> n= 19
Host criteria	82 (65.6)	30 (63.8)	25 (67.6)	12 (63.2)
Neutropenia >10 days	20 (16.0)	5 (10.6)	5 (13.5)	8 (42.1) <sup>a,b</sup>
Fever refractory to antimicrobials	58 (46.4)	18 (38.3)	20 (54.1)	8 (42.1)
Graft-versus-host disease	2 (1.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (5.3)
Prolonged steroid use	22 (17.6)	11 (23.4)	3 (8.1)	3 (15.8)
Body temperature >38°C or <36°C	22 (17.6)	9 (19.1)	7 (18.9)	2 (10.5)
No. patients with				
1 criterion	55 (44.0)	21 (44.7)	18 (48.6)	6 (31.6)
≥2 criteria	27 (21.6)	9 (19.1)	7 (18.9)	6 (31.6)
Type of infection				
Bloodstream infections (BSI)	75 (60.0)	18 (38.3)	31 (83.8) <sup>a</sup>	15 (78.9) <sup>a</sup>
Urinary	27 (21.6)	15 (31.9)	1 (2.7) <sup>a</sup>	3 (15.8)
Respiratory	7 (5.6)	5 (10.6)	1 (2.7)	0 (0.0)
Other <sup>c</sup>	16 (12.8)	9 (19.1)	4 (10.8)	1 (5.3)

<sup>a</sup>p<0.05 vs. *C. albicans*; <sup>b</sup>p<0.05 vs. *C. parapsilosis*; <sup>c</sup>Includes peritonitis, mediastinitis and ICI related to surgical wounds

vs. 10.8%, p=0.073) or *C. albicans* (21.3%, p=0.526). A total of 66.4% patients lived in urban/metropolitan areas, but with differences between groups since patients with ICI by *C. parapsilosis* lived more often in rural/semirural areas. In the group of ICI by *C. albicans* 83.0% patients lived in urban/metropoli-

tan areas, in the group infected by *C. tropicalis* the percentage was 78.9%, whereas in the group of ICI by *C. parapsilosis* the percentage was 40.5% (p<0.001 vs. *C. albicans*, p=0.015 vs. *C. tropicalis*). Cases by *C. albicans* (57.4%) or *C. tropicalis* (57.9%) were admitted to the PICU from other hospital wards

**Table 3** Significant analytical data at time of diagnosis; n (%)

	All <i>Candida</i> n= 125	<i>Candida albicans</i> n= 47	<i>Candida parapsilosis</i> n= 37	<i>Candida tropicalis</i> n= 19
Leukopenia (<2,000/mm <sup>3</sup> )	6 (2.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (13.3)
Leukocytosis (>11,000/mm <sup>3</sup> )	60 (63.8)	23 (67.6)	17 (60.7)	9 (60.0)
Neutropenia (<400/mm <sup>3</sup> )	5 (5.4)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (21.4) <sup>a</sup>
Thrombopenia (<10 <sup>5</sup> /mm <sup>3</sup> )	39 (41.9)	9 (26.5)	17 (60.7) <sup>a</sup>	10 (66.7) <sup>a</sup>
Thrombocytosis (>3 x10 <sup>5</sup> /mm <sup>3</sup> )	25 (26.9)	13 (38.2)	6 (21.4)	1 (6.7) <sup>a</sup>
Urea ≥21 U/L	47 (61.8)	18 (78.3)	11 (40.7) <sup>a</sup>	11 (73.3) <sup>b</sup>
GOT ≥45 U/L	20 (38.5)	8 (42.1)	7 (35.0)	2 (33.3)
GPT ≥50 U/L	14 (26.4)	6 (30.0)	4 (21.1)	2 (33.3)
CRP>40 mg/L	43 (52.4)	15 (44.1)	17 (60.0)	6 (54.5)
Procalcitonin ng/mL (mean±SD)	8.02±16.59	3.48±9.83	7.75±11.17	8.84±5.07

<sup>a</sup>p<0.05 vs. *C. albicans*; <sup>b</sup>p<0.05 vs. *C. parapsilosis*

more often than cases by *C. parapsilosis* (32.4%, p=0.022 vs. *C. albicans*, p=0.066 vs. *C. tropicalis*) that came more often from the emergency room (27.0% for *C. parapsilosis* vs. 19.1% for *C. albicans* vs. 15.8% for *C. tropicalis*), without differences in the percentage of patients coming from surgery or other PICUs. No differences in reasons for PICU admission were found between groups except for cardiovascular disease that were significantly less frequent among cases of ICI by *C. tropicalis* (5.2%) compared to *C. albicans* (23.4%, p=0.039) and *C. parapsilosis* (21.6%, p= 0.033).

Median time of hospitalization prior to PICU admission was 2 days (range 0.5–15.5 days), without differences between ICI by different species. Most common risk factors for ICI were venous catheter (79.2%), urinary catheter (77.6%), use of broad-spectrum antibiotics (76.0%), mechanical ventilation (74.4%), nasogastric intubation (71.2%), enteral nutrition (66.4%), parenteral nutrition (45.6%), arterial catheter (44.8%), and use of systemic steroids (36.0%), without differences by infecting species. However, use of chemotherapeutic agents was more frequent among patients infected by *C. tropicalis* (21.1%) than by *C. albicans* (2.1%, p=0.022) or *C. parapsilosis* (8.1%, p=0.212). At least one risk factor was present in 96.0% patients, and the median number (interquartile range) of risk factors per patient was 6.0 (3–7), with 42.4% patients presenting eight or more risk factors. Up to 65.6% patients presented at least one host criterion for ICI, and 21.6% presented two or more (table 2). The most frequent criterion was fever refractory to antimicrobials (46.4%) followed by prolonged use of steroids (17.6%). Differences by infecting species were only found for neutropenia lasting >10 days, which was more frequent among patients infected by *C. tropicalis* (42.1%) than among those with ICI by *C. albicans* (10.6%, p=0.006) or *C. parapsilosis* (13.5%, p=0.022).

Bloodstream infections represented 60.0% of total cases, one-third of them being catheter-associated. Bloodstream in-

fections were more frequent (p<0.001) among patients with ICI by *C. parapsilosis* (83.8%) or *C. tropicalis* (78.9%) than among those infected by *C. albicans* (38.3%) (table 2). Urinary tract infections represented 21.6% of total cases, being more frequent among ICI by *C. albicans* (31.9%) than among those by *C. parapsilosis* (2.7%, p<0.001) or *C. tropicalis* (15.8%, p=0.182).

Table 3 shows analytical data at time of diagnosis. Leukocytosis was present in 63.8% patients, thrombopenia in 41.9% patients and thrombocytosis in 26.9% patients. Patients with ICI by *C. tropicalis* presented more often neutropenia than those with ICI by *C. albicans* (21.4% vs. 0.0% p=0.021). Thrombopenia was more frequent (p≤0.008) among patients with ICI by *C. tropicalis* (66.7%) or *C. parapsilosis* (60.7%) than among those with ICI by *C. albicans* (26.5%). Uremia was more frequent among patients with ICI by *C. albicans* (78.3%) or *C. tropicalis* (73.3%) than among those with ICI by *C. parapsilosis* (40.7%, p=0.007 vs. *C. albicans* and p=0.042 vs. *C. tropicalis*).

During their stay in the PICU, 50.4% of patients had at least one episode of fever, with a median duration of 3.5 days (interquartile range 2–6 days). Multiple organ failure occurred in 15.2% patients (31.6% for ICI by *C. tropicalis*, 13.5% for ICI by *C. parapsilosis* and 12.8% for ICI by *C. albicans*), and heart insufficiency in 8.8% patients (21.1% for *C. tropicalis*, 8.1% for *C. parapsilosis* and 8.5% for *C. albicans*). Forty percent of patients required mechanical ventilation, and 11.2% renal replacement therapy, without differences by infecting species.

Ninety-five (76.0%) patients received antibiotics during PICU admission, with a median duration of 12 days (interquartile range 6–25.3 days). Most frequent compounds were cephalosporins and glycopeptides (in 45.0% patients each), carbapenems and aminoglycosides (in 40.0% patients each), penicillins (25.0%) and macrolides (7.5%). Antifungal treatment last-

**Table 4** PRISM II median values, probability of death and mortality; expressed as n (%) except where indicated

	All <i>Candida</i> n= 125	<i>Candida albicans</i> n= 47	<i>Candida parapsilosis</i> n= 37	<i>Candida tropicalis</i> n= 19
PRISM II value, median (IQ)	5.03 (3.24-12.30)	4.90 (3.23-6.39)	5.10 (3.72-18.68)	5.39 (2.28-21.87)
% probability of death				
< 3.23	30 (24.0)	11 (23.4)	8 (21.6)	7 (36.8)
3.23 – 5.02	28 (22.4)	15 (31.9)	6 (16.2)	2 (10.5)
5.03 – 12.30	36 (28.8)	15 (31.9)	10 (27.0)	4 (21.1)
≥12.31	31 (24.8)	6 (12.8)	13 (35.1) <sup>a</sup>	6 (31.6)
Mortality	17 (13.6)	4 (8.5)	5 (13.5)	5 (26.3)

<sup>a</sup>p<0.05 vs. *C. albicans*

ed for a median of 16 days (interquartile range 11–24.8 days); azoles being used in 48.0% patients, amphotericin B in 46.4% and echinocandins in 16.8%, without differences by infecting species except for voriconazole that was more often administered in cases of ICI by *C. tropicalis* (18.7%) than in those by *C. albicans* (0.0%, p=0.022) or *C. parapsilosis* (7.1%, p=0.336).

Median length of PICU stay was 24 days (interquartile range 13–44.5 days); short duration ( $\leq 7$  days) was more frequent among patients with ICI by *C. albicans* (21.3%) than among those with ICI by *C. parapsilosis* (2.7%, p=0.011) or *C. tropicalis* (10.5%, p=0.484). PICU stay longer than 21 days was found in 56.0% patients, without differences by infecting species.

PRISM II values and predictive mortality rates are shown in table 4. Median PRISM II value was 5.03 (interquartile range 3.24–12.30), without differences by infecting species; however, the percentage of patients with a probability of death  $\geq 12.31\%$  (percentile 75) was lower among patients with ICI by *C. albicans* (12.8%) than among those with ICI by *C. parapsilosis* (35.1%, p=0.030) or *C. tropicalis* (31.6%, p=0.089).

Overall mortality was 13.6%, without significant differences between species, although ICI by *C. tropicalis* showed higher mortality rate (26.3%) than ICI by *C. albicans* (8.5%, p=0.106) or *C. parapsilosis* (13.5%, p=0.281). Mortality rates were lower than those predicted using a probability of death cut-off  $\geq 12.31$  for *C. parapsilosis* (13.5% vs. 35.1%, p=0.057) but not for *C. albicans* (8.5% vs. 12.8%, p=0.738) or *C. tropicalis* (26.3% vs. 31.6%, p=1.000).

## DISCUSSION

*Candida* species, frequent colonizers occasionally producing infection, are not especially invasive organisms. Nevertheless, while *C. glabrata* is always a yeast and *C. parapsilosis* may present also pseudohyphae, *C. tropicalis* and *C. albicans* may produce true hyphae with intrinsic virulence factors regulating the transition from yeast to the filamentous phenotype<sup>23,24</sup>.

In most studies, *C. albicans* remains the most common fungal agent associated with ICI (55% of all *Candida* isolates) followed by *C. parapsilosis* (17.5% isolates), *C. tropicalis* (10% isolates) and *C. glabrata* (2–3%)<sup>2,8</sup>. However, in recent years the proportion of cases due to species other than *C. albicans* has increased markedly<sup>5,25</sup>. In our series, ICI by *C. albicans* accounted for 37.6% of all cases, ICI by *C. parapsilosis* for 29.6% and ICI by *C. tropicalis* for 15.2% of all cases, with only 3.2% of cases caused by *C. glabrata*. The elevated percentage of cases by non-*albicans Candida* (62.4%) in the present study confirms the importance of these species in the PICU and supports previous reports showing percentages as high as 70% for non-*albicans* species<sup>12</sup>. Identification at species level results crucial<sup>26</sup> because resistance to amphotericin B and to fluconazole is higher in non-*albicans* species (3.04% and 10.29%, respectively) than in *C. albicans* (0.41% and 1.27%, respectively)<sup>27</sup>. The shift towards higher percentages of non-*albicans* species has been partially attributed to the widespread use of azoles for antifungal therapy or prophylaxis<sup>3,4,8,28</sup>, mainly affecting the susceptibility to these agents in *C. parapsilosis* or to the use of azoles and amphotericin B that affects susceptibility in *C. glabrata*<sup>8,29</sup>. In addition, the increase in the incidence of *C. parapsilosis* has been partially explained by the extensive use of indwelling catheters and the tendency of this species to adhere to foreign materials, with documented transmissions from patient-to-patient or from healthcare workers to patients<sup>8</sup>.

*C. albicans* has more often been described in young infants due to mother-child transmission<sup>9</sup> and *C. parapsilosis* in children  $\leq 2$  years<sup>6</sup>. In the present study 66% of ICI cases by *C. albicans* and 75.7% of ICI by *C. parapsilosis* occurred in children  $\leq 24$  months of age, while the percentage of children  $>60$  months was higher among patients infected by *C. tropicalis*. This could be related with the lower percentage of cardiovascular disease and the higher percentage of children with malignancies and/or prolonged neutropenia among patients infected by *C. tropicalis*.

Bloodstream infection was the most frequent type of ICI accounting for 60% of cases; however, while it was the most

common type among ICI cases by *C. tropicalis* or *C. parapsilosis* (confirming these two species<sup>11,12</sup> as predominant species causing candidemia in children, as occurs also in neonatal units<sup>30</sup>), in cases by *C. albicans*, urinary infections were almost as common as bloodstream infections.

It is well known that there are no pathognomonic clinical signs/symptoms for ICI, especially in children, being unexplained fever or fever refractory to antibiotics critical clues for diagnosis of ICI<sup>11</sup>. In the present series, fever refractory to antimicrobials was the most frequent host criterion (46.4% patients), but interestingly, this criterion and prolonged neutropenia were present as host criteria with equal frequency among patients with ICI by *C. tropicalis*. Other differences were found in relation to thrombopenia, a sign previously described as unspecific for candidemia<sup>31</sup>, which was more frequent among patients with ICI by *C. parapsilosis* or by *C. tropicalis* than among those with ICI by *C. albicans*. In addition, neutropenia at time of diagnosis was significantly more frequent in patients with ICI by *C. tropicalis*, as has been previously described<sup>2</sup>, whereas uremia was significantly more frequent in ICI cases by *C. albicans* than in *C. parapsilosis* (with only one case of urinary infection by this species in the present series).

The mortality of ICI is estimated to be around 10–15% among neonates and infants<sup>17,18</sup>, being PICU patients at the highest risk of death due to candidemia<sup>12,19</sup>. In the present study we used the PRISM II score since it was developed for PICU mortality risk assessment<sup>21</sup>. No differences in median PRISM II values were found according to the infecting species; however, the percentage of patients presenting a predictive mortality rate  $\geq 12.31$  was higher among those with ICI by *C. parapsilosis* (35.1%) and *C. tropicalis* (31.6%) than among those with ICI by *C. albicans* (12.8%). Mortality rates were similar to these predicted percentages in the case of ICI by *C. albicans* (8.5%) and *C. tropicalis* (23.3%), but not in ICI by *C. parapsilosis* (13.5%). The mortality rates found in our series are in accordance with data in the literature, with mortality rates of ICI by *C. parapsilosis* lower than those of ICI by other species<sup>6,16,32</sup>, and the highest mortality for ICI by *C. tropicalis*<sup>13</sup>. The higher frequency of multiple organ failure and heart insufficiency among patients with ICI by *C. tropicalis* in our series may have influenced mortality rates of ICI by this species. While median length of PICU stay was similar for the three species, short duration ( $\leq 7$  days) was more frequent in ICI by *C. albicans* than in ICI by *C. parapsilosis* or *C. tropicalis*, the two species with approximately one-third of patients showing death probabilities  $\geq 12.31$ .

Although this is a large series of ICI, distribution of patients by infecting species may have limited conclusions obtained from comparisons between them due to the reduction of the number of cases, mainly affecting ICI by *C. tropicalis*. However, our results suggest different clinical profiles, prognosis and mortality according to the specific species. These facts, together to the different susceptibility profiles described in the literature, make essential from the clinical perspective identification at species level of the genus *Candida* causing the ICI.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Part of this study was presented at the 31st ESPID (Milan, Italy, May 28 - June 1, 2013)

Other members of the ERICAP group are:

M.C. Goñi (H. Virgen del Camino, Pamplona), J.M. Sánchez (H. Clínico Universitario, Salamanca), A. Rodríguez (H. Clínico Universitario, Santiago de Compostela), S. Pantoja (H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz), M. Ortiz-Pallarés (H. Xeral Vigo, Vigo), A. Bustinza (H. General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), S. Brió (H. Sant Pau, Barcelona), J.S. León (H. Universitario Nuestra Sra. de la Candelaria, Sta. Cruz de Tenerife), S. Sánchez (Corporación Parc Taulí, Barcelona), M. Benito-García (H. Clínico Universitario, Valladolid), J.C. Flores-González (H. Puerta del Mar, Cádiz), J.M. Espinosa (H. Universitario Infanta Cristina, Badajoz), M. Nieto (H. Cruces, Bilbao) P.M. Roselló (H. Clínico Universitario, Valencia), P. Maduga (H. Infantil Miguel Servet, Zaragoza), C. Ramil (Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña), D. Arjona (H. Virgen de la Salud, Toledo), A. Sancho (H. Universitario de Canarias, Tenerife), M.J. Arroyo (H. Reina Sofía, Córdoba), J.J. Granizo (Grana Datos SL) and M.J. Giménez (Microbiology Unit, Medicine Dpt., School of Medicine, Univ. Complutense, Madrid).

## CONFLICTS OF INTEREST

I. Jordan has received consulting fees, payments for lectures and support for travel to meetings from Astellas Pharma S.A.; M. Balaguer and LI Hernandez has received support for travel to meetings from Astellas Pharma S.A.; L Casanueva and C. Shuffelman has received fees for participation in review activities from Astellas Pharma S.A.; M-A Garcia-Teresa has received support for travel to meetings from Astellas Pharma S.A.; P. Anguita is an employee of Astellas Pharma S.A., Madrid, Spain. For the remaining authors none to declare.

## FUNDING

This study was supported in part by an unrestricted grant from Astellas Pharma S.A. (Madrid, Spain).

## REFERENCES

1. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1232–9.
2. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care* 2012;2:6.
3. Bedini A, Venturini C, Mussini C, Guaraldi G, Codeluppi M, Borghi V, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006;2:75–80.

4. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:772-85.
5. Sobel JD. The emergence of non-*albicans* *Candida* species as causes of invasive candidiasis and candidemia. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:427-33.
6. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:557-60.
7. Dutta A, Palazzi DL. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:664-8.
8. Filioti J, Spiroglou K, Panteliadis CP, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive Care Med* 2007;33:1272-83.
9. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev* 2011;87 (Suppl 1):S75-6.
10. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003;29:2162-9.
11. Singhi S, Deep A. Invasive candidiasis in pediatric intensive care units. *Indian J Pediatr* 2009;76:1033-44.
12. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:369-74.
13. Costa SF, Marinho I, Araújo EA, Manrique AE, Medeiros EA, Levin AS. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect* 2000;45:69-72.
14. Arendrup M, Horn T, Frimodt-Møller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal model. *Infection* 2002;30:286-91.
15. van Asbeck EC, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Crit Rev Microbiol* 2009;35:283-309.
16. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
17. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172-7.
18. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010;51:e38-e45.
19. Zaoutis TE, Coffin SE, Chu JH, Heydon K, Zhao H, Greves HM, et al. Risk factors for mortality in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:736-9.
20. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
21. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-6.
22. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Scoring systems for ICU and surgical patients. <http://www.sfar.org/scores2/prism2.php>. Accessed 28 June 2013.
23. Hube B. Infection-associated genes of *Candida albicans*. *Future Microbiol* 2006;1:209-18.
24. Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* 2004;12:317-24.
25. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006;6:21.
26. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (Suppl 2):1-7.
27. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:359-66.
28. Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, et al. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:806-9.
29. Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002;50:243-60.
30. Narang A, Agrawal PB, Chakrabarti A, Kumar P. Epidemiology of systemic candidiasis in a tertiary care neonatal unit. *J Trop Pediatr* 1998;44:104-8.
31. Figueras C, Díaz de Heredia C, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) recommendations on the diagnosis and management of invasive candidiasis [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:337.e1-337.e17.
32. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* 2008;106:523-9.

## Carta al director

Belén Saavedra-Cervera<sup>1</sup>  
Paloma Merino-Amador<sup>1</sup>  
Lucía M Collado<sup>2</sup>  
Juan José Picazo<sup>1</sup>  
Florentino Hernando<sup>2</sup>  
Ana María Gómez<sup>2</sup>

# Osteomielitis esternal y mediastinitis por *Fusobacterium necrophorum*

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Sr Editor: la mediastinitis aguda es una infección rara y grave, que puede causar la muerte del paciente si no se diagnostica y trata rápidamente. Está asociada a alta morbi/mortalidad y puede ser el resultado de acceso directo de un microorganismo a través del espacio mediastínico por traumatismo ó perforación esofágica, cirugía cardiotorácica, enfermedades adyacentes de cabeza y cuello, o infección secundaria originada en otra localización<sup>1</sup>.

Presentamos un caso de mediastinitis secundaria a una osteomielitis esternal, de rápida evolución por *Fusobacterium necrophorum*. Varón de 76 años que ingresa por un cuadro de dos días de evolución de dolor torácico en Medicina Interna de tipo pleural que aumentaba con la tos, sensación distémica y malestar general. Los antecedentes personales eran los siguientes: fumador, bebedor moderado, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), fibrilación auricular, EPOC y dislipemia. En la exploración física al ingreso destaca: TA 164/91, saturación de oxígeno del 93%, crepitantes bibasales, resto normal. Analítica: leucocitos con desviación izquierda (92% neutrófilos), plaquetopenia ( $90 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), creatinina 1,5mg/dl y PCR 133,60 mg/l.

Se inicia tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico por posible infección respiratoria. A los dos días el paciente refiere dolor al roce y a la palpación a nivel del manubrio esternal, donde se observa una placa eritematosa ("no soporta el roce de la sábana o del pijama"). Se realiza TC de tórax, observando: 1) en el manubrio esternal existe un absceso óseo intramedular, y en el cuerpo esternal se objetiva gas; 2) mediastinitis anterior 3) en la musculatura pectoral se observan múltiples abscesos bilaterales y 4) en el pulmón un leve derrame pleural bilateral. Se realiza un Eco doppler del seno cavernoso y de la vena yugular interna que descarta un síndrome de Lemierre. Con el diagnóstico de mediastinitis y absceso de pared torácica se decide cambiar el

tratamiento antibiótico empírico a ceftriaxona y vancomicina, drenaje quirúrgico. En el mismo se accede al mediastino hasta espacio retroesternal y pretraqueal con evacuación de abundante material purulento, y se realizan también incisiones sobre pared torácica anterior hasta el plano costal de donde se obtiene, así mismo, líquido purulento. Tras la cirugía se cambia el tratamiento antibiótico a imipenem, vancomicina y metronidazol. En el cultivo del material obtenido se aísla *F. necrophorum* en cultivo puro, por lo que deja al paciente sólo con imipenem. La evolución del paciente fue favorable con resolución de los signos de osteomielitis esternal así como de las colecciones en las revisiones realizadas en los tres meses siguientes.

*F. necrophorum* es un bacilo gramnegativo anaerobio, filamentosos, no esporulado, que forma parte de la flora habitual de la orofaringe, aparato digestivo y tracto genital femenino<sup>2</sup>. Las infecciones por anaerobios suelen ser polimicrobianas y habitualmente se deben a la interrupción de la barrera mucosa y posterior infiltración de la flora saprofítica<sup>3</sup>. Una de las curiosidades de nuestro caso es el aislamiento en cultivo puro. Este anaerobio puede causar infecciones locales, pero destaca por producir la infección invasora denominada *Síndrome de Lemierre*. También puede causar bacteriemia sin complicaciones tromboticas, secundarias a focos infecciosos en las zonas donde son flora habitual<sup>4</sup>. En nuestro caso el paciente no tuvo ninguna manifestación faríngea pero sí refiere haber presentado un flemón a nivel del 2º molar superior izquierdo tres meses antes que se había resuelto aunque no habían remitido las molestias. Teniendo en cuenta que no tenemos más datos que puedan ayudarnos a localizar un foco primario, nuestra hipótesis es que *F. necrophorum* podía haber causado en el paciente una infección subclínica en la cavidad bucal, y de ahí diseminarse, por una bacteriemia transitoria, para acabar produciendo la infección en el esternón. Posteriormente se extendió por contigüidad a la región mediastínica e invadió también parte de la musculatura pectoral. Las osteomielitis esternales se clasifican como secundarias como complicación de un traumatismo en tórax, maniobras de RCP, cateterización de la vena subclavia o cirugía torácica; o primarias (POS) cuando no existe un foco de infección directo<sup>5</sup>. Es un síndrome poco frecuente al que predisponen factores

Correspondencia:  
Belén Saavedra Cervera  
Hospital Clínico San Carlos. Calle Profesor Martín Lagos s/n CP 28040. Madrid  
E-mail: belenc84@hotmail.com



de riesgo como inmunosupresión, UDVP, diabetes *mellitus* y malnutrición. Los microorganismos más frecuentemente aislados *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>6</sup>. Realizada una revisión de la literatura, son pocos los casos de osteomielitis por *F. necrophorum*, no derivada de un Síndrome de Lemierre. De los 16 artículos encontrados, 11 son casos de mastoiditis en niños y adolescentes, que ocurrieron por diseminación directa a partir de una otitis. De los otros restantes, uno de ellos es una osteomielitis enfisematosa en región pélvica por un procedimiento quirúrgico<sup>7</sup>, otro, una osteomielitis de la cabeza del fémur en una mujer diabética<sup>8</sup> y 3 casos de osteomielitis vertebral<sup>9</sup>. No hemos encontrado ningún caso de mediastinitis secundaria a osteomielitis por *F. necrophorum*. Las mediastinitis descritas están causadas por diseminación directa desde una infección necrotizante de cabeza y cuello que desciende hasta la región mediastínica o como foco metastático de un Lemierre<sup>10</sup>. El tratamiento de esta entidad clínica requiere el desbridamiento quirúrgico<sup>11</sup>, además de la antibioterapia empírica. En la actualidad el uso de la toracoscopia/mediastinoscopia como herramientas de menor invasión, permiten la resolución de estas colecciones purulentas y pueden ser eventualmente igual de resolutivas que la cirugía abierta y con mejor perfil de tolerancia en pacientes en estado séptico / crítico. Queremos destacar la importancia de cubrir con un tratamiento empírico de amplio espectro y la necesidad de seguir los síntomas que aparecen en la evolución clínica. En nuestro caso el dolor tan intenso y la aparición de una placa eritematosa dolorosa, fue lo que alertó e hizo que se actuara rápidamente. La identificación del agente causal nos permite seleccionar el antibiótico más adecuado.

9. Le Moal G. et al. Vertebral osteomyelitis due to *Fusobacterium* species: report of three cases and review of the literature. *J Infect* 2005; 51:E5-9
10. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20:622-59.
11. Pettas NS. et al. Primary sterna osteomyelitis in a 40 days old infant: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009; 2:7504.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rupp M.E Mediastinitis. En: Mandell G.L, Benenett JE, Dolin R. editores. *Práctica y Principios de Enfermedades infecciosas*. Londres: Churchill Livingstone, 6º Ed.(2007), vol 1, Cap 78; 1070.
2. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis),with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:622-59.
3. Tzianabos AO, Kasper DL. Infecciones por anaerobios, conceptos generales. En: Mandell GL, Benenett JE., Dolin R. *Práctica y Principios de Enfermedades infecciosas*. Londres: Churchill Livingstone, 6º Ed(2007); vol 3, Cap 241; 2810-7.
4. Nohrström E. et al. Clinical spectrum of bacteraemic *Fusobacterium* infections: from septic shock to nosocomial bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2011; 43:463-70.
5. Matta RF. et al. Primary sternal osteomyelitis: a report of two cases with literature review. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:976-8.
6. Chen YL. et al. Primary sternal osteomyelitis due to *Peptostreptococcus anaerobius*. *Infection* 2012; 40:195-7.
7. Luey C. et al. Emphysematous osteomyelitis: a case report and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2012;16:e216-20.
8. Foulkes GD. et al. *Fusobacterium* osteomyelitis associated with intraosseous gas. *Clin Orthop Relat Res* 1990 ; 251:246-8

## Carta al director

Patricia Falomir  
Juan S. Frasset-Artés  
Carmen Pérez-Bellés  
Jose Luis López-Hontangas

### Meningitis por *Streptococcus salivarius*

Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Sr. Editor: debido al incremento de las técnicas invasivas, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, nos parece de interés comunicar el caso de una meningitis bacteriana por *Streptococcus salivarius* en un varón de 46 años tras la realización de una infiltración radicular.

Presentamos el caso de un paciente citado en el Servicio de Radiología Intervencionista para el tratamiento sintomático de una hernia discal degenerativa L5/S1 diagnosticada en 2011. El paciente no presentaba antecedentes clínicos de interés, a excepción de una lumbociatalgia izquierda crónica desde hace 4 años. La infiltración se realizó en una sala del Servicio de Radiodiagnóstico, guiada por tomografía axial computarizada (TAC). Se desinfectó la zona con povidona yodada (10%) y se procedió a la infiltración radicular de lidocaína (2%) y triamcinolona acetónido (aguja 27G x 4.06 pulgadas, punción lumbar L5/S1). A las 17 horas de la intervención, el paciente ingresó en el Servicio de Urgencias por un cuadro de fiebre, cefalea, debilidad de extremidades y alteración del comportamiento. La familia refería que los síntomas aparecieron tras el procedimiento de infiltración. En la exploración física se objetivó una tensión arterial de 128/63 mmHg, 99 latidos por minuto, temperatura de 39°C y saturación de oxígeno del 100% con aire ambiente. El paciente presentaba mal aspecto general, permaneciendo somnoliento y poco colaborador, con discurso incoherente y disartria moderada. No se detectaron rigidez de nuca ni lesiones cutáneas. Como pruebas complementarias, se realizó una TAC craneal y una radiografía de tórax, que no mostraron hallazgos de significación clínica. Tras la exploración se tomaron muestras de sangre y orina para análisis citobioquímico y microbiológico. Seguidamente se administró medicación intravenosa (metamizol 2 g, metoclopramida 100 mg, ceftriaxona 2 g y meperidina clorhidrato 50 mg). Posteriormente se realizó una punción lumbar para análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y se completó el tratamiento (vancomicina 1,5 g y dexametasona 8 mg).

En el hemograma destacó la leucocitosis ( $17,51 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) con neutrofilia (84%). La proteína C reactiva y la procalcitonina se encontraban dentro de los valores de referencia. El sedimento de orina no fue patológico. Respecto a la citobioquímica del LCR, también destacó una leucocitosis ( $1170/\mu\text{L}$ ) con predominio de neutrófilos (96%). La glucosa estaba disminuida en relación a la sanguínea (glucosa en LCR de 64 mg/dL y glucosa en sangre de 152 mg/dL) y las proteínas ligeramente elevadas (51,3 mg/dL). El Servicio de Microbiología informó que en la tinción de Gram del LCR se observaban cocos gram-positivos en cadenas. También se realizaron aglutinaciones directas de antígenos capsulares (Wellcogen™ Bacterial Antigen Kit, Remel, UK), que resultaron negativas. El paciente presentó un rápido deterioro neurológico y requirió ingreso en la UCI.

Los hemocultivos se positizaron a las 12 horas y en el cultivo, tanto de sangre como de LCR, creció un estreptococo no hemolítico en agar sangre, resistente a optoquina y bacitracina. El microorganismo fue identificado mediante tira API® (API rapidID32 STREP®, BioMérieux, Inc.) como *S. salivarius*. Posteriormente la cepa se reanalizó por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics®, Germany) y se corroboró la identificación inicial de *S. salivarius*. El paciente evolucionó favorablemente y, tras completar terapia antimicrobiana, fue dado de alta asintomático a los 15 días post-ingreso.

*S. salivarius* se considera flora orofaríngea en humanos y se ha identificado como causa de bacteriemia, endocarditis y meningitis<sup>1</sup>. Si bien es cierto que la meningitis séptica tras la realización de anestesia subdural o epidural está considerada como una complicación rara, la documentación de casos aislados aparece en la literatura de forma reiterada<sup>2</sup> y los microorganismos que con mayor frecuencia se aíslan son del género *Streptococcus spp.*, destacando el *S. salivarius*<sup>3</sup>.

La publicación de casos de meningitis por este microorganismo se mantiene a lo largo de los años. En 2012, Wilson et al.<sup>4</sup>, publicaron una revisión en la que recogen 65 casos de meningitis por *S. salivarius*. En más de la mitad de los casos, la causa respondió a complicaciones tras técnicas de anestesia epidural y mielografía (67%, 39 de los 58 casos documentados), el 21% de los casos (12 de 58) fueron debidos a fuga de LCR de distinta etiología y

Correspondencia:  
Patricia Falomir Salcedo  
Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.  
Bulevar Sur s/n. 46026 Valencia.  
E-mail: patriciafalomirsalcedo@gmail.com

en el 10% restante (6 de 58) presentaron como causa una probable translocación gastrointestinal.

Pensamos que es importante continuar comunicando los casos graves de meningitis tras una técnica invasiva, cada vez más habituales en nuestro medio, para recordar la importancia de mantener de forma rigurosa las condiciones de asepsia y el uso de mascarilla en estos procedimientos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital General Universitario de Valencia, por permitirnos el uso del espectrómetro de masas para verificar la identificación de *Streptococcus salivarius*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sinner SW, Tunkel AR. Viridans Streptococci, Groups C and G Streptococci, and Gemella Species. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles And Practice Of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010;2667-80.
2. Terese T, Horlocker MD, Denise J, Wedel MD. Neurologic Complications of Spinal and Epidural Anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2000;25:83-98.
3. Baer ET. Iatrogenic meningitis: the case for face masks. Clin Infect Dis 2000;31:519-21.
4. Wilson M, Martin R, Walk ST, Young C, Grossman S, McKean EL, et al. Clinical and laboratory features of *Streptococcus salivarius* meningitis: a case report and literature review. Clin Med Res 2012;10:15-25.

## Carta al director

M<sup>a</sup> José Zamora-López  
Patricia Álvarez-García  
Jesús Martínez-López  
Marta García-Campello

### Absceso suburetral en mujer joven

Servicio de Microbiología. Hospital de Pontevedra.

Sr. Editor: mujer de 25 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Acude a Urgencias por la aparición de un bultoma a nivel vulvar, con intenso dolor a la exploración sin fiebre acompañante. En la exploración se objetiva un quiste suburetral infectado de 0,5 cm. Se envía al Servicio de Microbiología material purulento del quiste obtenido por aspiración, así como un exudado uretral para estudio bacteriológico.

La paciente es dada de alta con el diagnóstico clínico de absceso de la glándula de Skene, siendo remitida a su domicilio, y a la espera de los resultados microbiológicos se inicia tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina-ácido clavulánico 2 gramos cada 12 horas durante 10 días.

En la tinción de Gram del pus se observan numerosos polimorfonucleares y bacilos gram variables y pleomórficos (figura 1); en el exudado uretral aparecieron los mismos microorganismos, sin embargo existía menos respuesta inflamatoria.

Tras 48 horas de incubación en los medios de cultivo habituales, se aisló en el medio de Agar Chocolate una colonia puntiforme de aproximadamente 0,4 mm correspondiente a bacilos gram variables en la tinción de gram. Tras observar sensibilidad a vancomicina se realizó un subcultivo en medio de *Gardnerella* (BioMeriëux) que mostró colonias hemolíticas, catalasa negativa, con hidrólisis de Hipurato positiva, sensibilidad a metronidazol 50 µg y resistencia a sulfamida 1 mg, que fue identificada de manera presuntiva, y posteriormente confirmada por MALDI-TOF como *Gardnerella vaginalis*.

Tras 14 días de evolución acude de nuevo a urgencias por persistencia de la clínica, observándose recidiva del quiste, se realiza nuevo drenaje de mismo y se pauta levofloxacino 500mg/24h durante 10 días. En el seguimiento realizado por el Servicio de Urología se valora una exéresis quirúrgica futura del quiste por la cronicidad del mismo.

La existencia de un quiste parauretral cuyo origen suele

ser primario (embrionario) o secundario a agentes externos (traumatismos...) supone un factor de riesgo para la infección de las glándulas de Skene pudiendo manifestarse clínicamente como celulitis o absceso<sup>1-3</sup>. La clínica habitual suele ser: sensación de cuerpo extraño (100%), clínica irritativa miccional (78%), dispareunia (26%), dificultad miccional (15%) y secreción. La Skenitis en mujeres adultas constituye una patología infrecuente, ya que en la mayoría de ocasiones los pequeños quistes pasan desapercibidos, a no ser que existan complicaciones como una infección u obstrucción, siendo entre 25 y 34 años la edad de presentación más frecuente<sup>4</sup>.

El tratamiento antibiótico y el drenaje completo del absceso suele ser efectivo, sin embargo cuando los quistes adquieren gran tamaño y producen clínica pueden recidivar y la exéresis quirúrgica sería el tratamiento de elección<sup>5</sup>.

*Ureaplasma urealyticum* y *G. vaginalis* han sido descritas como agentes etiológicos de la Skenitis, sin embargo la bibliografía es limitada<sup>6,7</sup>.

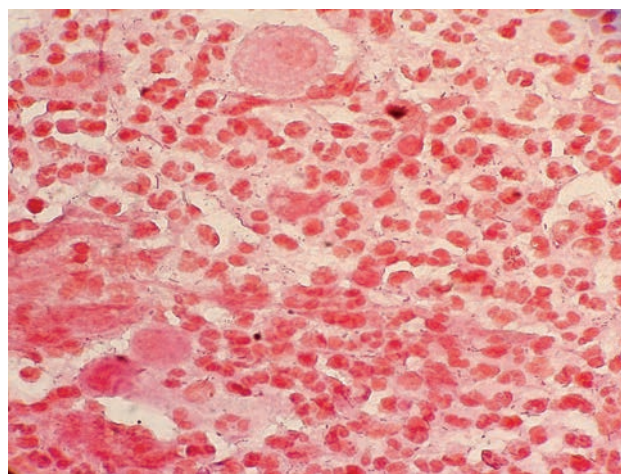


Figura 1

*Gardnerella vaginalis* y abundantes polimorfonucleares en absceso suburetral.

Correspondencia:  
M<sup>a</sup> José Zamora-López  
Servicio de Microbiología. Hospital de Pontevedra.  
C/Benito Corbal 42 5<sup>o</sup>B  
36001 Pontevedra  
E-mail: Maria.Jose.Zamora.Lopez@sergas.es

*G. vaginalis* suele estar asociada con la vaginosis bacteriana, aunque en la actualidad parece clara su implicación en infecciones relacionadas con el tracto genitourinario<sup>8,9</sup>. La búsqueda de este microorganismo habitualmente se restringe al diagnóstico de vaginosis bacteriana<sup>10</sup>, sin embargo el diagnóstico de Skenitis y la visión microscópica de bacilos gram variables y pleomórficos deben orientar a la inclusión de medios de cultivo específicos para su aislamiento. La identificación presuntiva puede realizarse por las características microscópicas, pruebas bioquímicas y sensibilidad a discos de antibióticos, no obstante, en aislados de muestras extragenitales, sería recomendable una identificación específica mediante galerías como el API Coryne (bioMeriëux) ó la espectrometría de masas (MALDI-TOF)<sup>11</sup> como sucedió en el caso descrito, constituyendo una herramienta muy útil por su rapidez y nivel de concordancia.

## CONFLICTO DE INTERERES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Asper A, Rackley R and Vasavada S. (2002) Contemporary evaluation and management of the female urethral diverticulum. *Urol Clin North Am* 1998; 29: 617-24.
2. Miranda EP, Almeida DC, Ribeiro GP, Parente JM and Scafuri AG. Surgical treatment for recurrent refractory skenitis. *TSW Urology* 2008; 658-60.
3. Soria GR, González A, Jaspersen J. Quistes parauretrales. Reporte de 19 casos y revisión de la literatura. *Rev Mex Uro* 2005; 65:60-5.
4. Reyes GM, Reyna PR, Sánchez OJ, García MS. Quistes parauretrales. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Mex Urol* 2000; 60: 87-91.
5. Romero Reyes R, Rodríguez Colorado S, Escobar del Barco L, Gorbéa Chávez V. Quiste suburetral. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77: 160-4.
6. Gellman AC, Dershewitz D. Skene's gland calculi produced by *Ureaplasma urealyticum* infection. *J Urol* 1986; 135: 786-88.
7. Izquierdo C, Rodríguez P, Sabanés ME, Navarro F, and Sánchez F. *Gardnerella Vaginalis* skenitis. *Enferm. Infecc Microbiol Clin* 1996; 14(3), 199-200.
8. Catlin BW. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 213-37.
9. Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Cin Microbiol Rev* 1991; 4: 485-502.
10. Busto Martín L, Barguti I, Andraca AZ, Gómez IR, Castañón LB. Cyst of the skene's gland: report of four cases and bibliographic review. *Arch Esp Urol* 2010; 63:238-42.
11. Carbonnelle E, Grohs P, Jacquier H, Day N, Tenza S, Dewailly A, Vissouarn O, Rottman M, Herrmann JL, Podglajen I, Raskine L. Robustness of two MALDI-TOF mass spectrometry systems for bacterial identification. *J Microbiol Methods* 2012; 89:133-6.

## Consensus document

Juan González-Castillo<sup>1</sup>  
Francisco Javier Martín-Sánchez<sup>2</sup>  
Pedro Llinares<sup>3</sup>  
Rosario Menéndez<sup>4</sup>  
Abel Mujal<sup>5</sup>  
Enrique Navas<sup>6</sup>  
José Barberán<sup>7</sup>

# Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient

<sup>1</sup>Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias  
<sup>2</sup>Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología  
<sup>3</sup>Sociedad Española de Quimioterapia  
<sup>4</sup>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica  
<sup>5</sup>Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio  
<sup>6</sup>Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica  
<sup>7</sup>Sociedad Española de Medicina Interna.

## ABSTRACT

The incidence of community-acquired pneumonia (CAP) increases with age and is associated with an elevated morbimortality due to the physiological changes associated with aging and a greater presence of chronic disease. Taking into account the importance of this disease from an epidemiological and prognostic point of view, and the enormous heterogeneity described in the clinical management of the elderly, we believe a specific consensus document regarding this patient profile is necessary. The purpose of the present work was to perform a review of the evidence related to the risk factors for the etiology, the clinical presentation, the management and the treatment of CAP in elderly patients with the aim of elaborating a series of specific recommendations based on critical analysis of the literature. This document is the fruit of the collaboration of different specialists representing the Spanish Society of Emergency Medicine and Emergency Care (SEMES), the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology (SEGG), the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI), the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Home Hospitalization (SEHAD).

**Key words:** guidelines, community-acquired pneumonia, elderly, diagnosis, treatment

## Guía de manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

## RESUMEN

La incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se incrementa con la edad y se asocia a una elevada morbimortalidad debido a los cambios fisiológicos asociados

al envejecimiento y a una mayor presencia de enfermedades crónicas. Debido a la importancia desde un punto de epidemiológico y pronóstico que tiene, y a la enorme heterogeneidad descrita en el manejo clínico, creemos que existía la necesidad de realizar un documento de consenso específico en este perfil de paciente. El propósito de éste fue realizar una revisión de las evidencias en relación con los factores de riesgo para la etiología, la presentación clínica, el manejo y el tratamiento de la NAC en los ancianos con el fin de elaborar una serie de recomendaciones específicas basadas en el análisis crítico de la literatura. Este documento es fruto de la colaboración de diferentes especialistas en representación de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

**Palabras clave:** guías, neumonía adquirida comunidad, anciano, diagnóstico, tratamiento

## INTRODUCTION

The incidence of community-acquired pneumonia (CAP) increases with age, reaching 25 to 35 cases per 1000 inhabitants/year in the population over the age of 65 years. This disease is associated with an elevated morbimortality and is a frequent cause of emergency care and hospital admission<sup>1-3</sup>. The elevated incidence of CAP in the elderly population has been related to a series of physiological changes associated with aging, the respiratory tract (reduction in cough reflex and mucociliary clearance) and the immune system (both innate and adaptative) together with a greater probability of clinical and social situations (edentulism, dysphagia, malnutrition, institutionalization) and chronic disease accumulated with age (diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, cancer and chronic renal insufficiency) which make the elderly more vulnerable to the development of infections, and more specifically to pneumonia, as well as to an increased risk of a worse outcome<sup>4-6</sup>.

Correspondence:  
Juan González-Castillo  
Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos.  
Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.  
Phone Number: (34) 913303750  
FAX Number: (34) 913303569  
E-mail: jgonzalezcast@gmail.com

With regard to the health care of elderly subjects, it is known that it is generally more complex, being associated with delays in the diagnosis and treatment, greater requests for complementary tests, elevated risk of adverse events, more prolonged hospital stay and a higher rate of hospital admission compared to younger adults, thereby translating into a greater consumption of health care resources<sup>7,8</sup>.

All of the above make CAP in the elderly a first order health care problem considering the high prevalence and important clinical and health care consequences. Thus, despite the guidelines and consensus documents published in relation to CAP<sup>7,8</sup>, the development of a consensus document with more specific approaches to CAP in this patient profile was considered necessary. This document is the fruit of the work of a group of experts representing several medical societies with the aim of establishing a series of specific recommendations related to the etiology, the clinical presentation and management of CAP in the elderly based on the scientific evidence available. The elaboration of this consensus was carried out after requesting the participants to make a systematic search and a selection of good quality studies published and to establish a series of recommendations for daily clinical practice. Nonetheless, the clinical evidence available is limited, and therefore, many of the recommendations presented are based on the experience and the opinion of the experts themselves. Finally, a document was developed after the discussion and approval of all the members of the working group.

## CATEGORIZATION OF THE ELDERLY PATIENT

All people 65 years of age or more are considered elderly. This definition is based on purely sociological aspects, originating a clinically very heterogeneous populational group. In this sense, the need to categorize the elderly has arisen and to do this a new concept has been introduced, that is, the frail elderly. This category is understood as a elderly person with greater vulnerability of having an adverse outcome with an acute precipitating factor such as in the case of pneumonia. This state is explained by a diminishment in the physiological reserves as a consequence of aging and thus, of the accumulation of diseases over time which leads to a loss in the capacity of response to situations of stress. This concept is, therefore, more related to biological than chronological age<sup>9</sup>.

With respect to clinical decision making and the planning of health care, it is important to identify frail elderly patients with pneumonia, that is, those with a greater probability of developing an adverse outcome<sup>10,11</sup>. From a practical point of view and based on the definition of frailty as an accumulation of deficiencies<sup>12</sup> we should distinguish:

**1. The elderly patient without clinical criteria of frailty:** this patient performs basic and instrumental daily life activities independently and does not usually have significant comorbidity or other associated mental or social problems. From a management and prognostic point of view there are no differences compared to an adult patient.

**2. The elderly patient with clinical criteria of frailty:** pneumonia in this patient may produce a functional and/or cognitive impact and condition short term results. The risk of having an adverse outcome depends on the grade of deficiencies accumulated, on the **medical** (comorbidity, polypharmacy, sensory, nutrition, use of hospital services...) **functional** (equilibrium and mobility, history of falls, daily life activities, continence...) **neuropsychiatric** (cognition, mood, delirium...) and **social areas** (social support, institutionalization...), that is, the greater the number of deficiencies the greater the grade of frailty and thus, of the risk of having an adverse outcome. In this sense, we can differentiate two wide phenotypic profiles based on the grade of frailty.

a) The elderly patient with clinical criteria of mild frailty: this patient performs basic activities of daily life independently or "almost" independently but within the setting of pneumonia may present acute functional and/or cognitive impairment and increase the grade of comorbidity and dependence for instrumental activities of daily life and is not usually identified as a frail patient. In the basal situation this patient usually presents a mild alteration in gait speed or impairment in physical and/or cognitive function. With respect to management, early identification is mandatory since it requires a specific intervention regarding the maintenance of function and quality of life.

b) The elderly patient with clinical criteria of moderate-severe frailty or the classically denominated geriatric patient: this patient requires help or is dependent for daily life activities and presents a greater probability of associated severe comorbidity, polypharmacy, dementia, malnutrition and a situation of social risk. With regard to decision making it is important to take certain aspects such as the grade of dependence into account since these aspects may condition the etiology, invasive diagnostic and therapeutic procedures and the final placement of the patient.

This categorization of elderly patients with pneumonia aims to change the classical model of care which is generally unidimensional and centered on the acute episode, does not recognize the peculiarities of aging and ignores the functional, cognitive and social situation as well as the presence of geriatric syndromes<sup>10-13</sup>. Evaluation of these aspects allows the identification of the grade of frailty of an elderly patient with pneumonia and thereby better stratifies the risk and the planning of more specific care to the needs of each patient.

The best diagnostic tool to categorize the frailty of an elderly patient with pneumonia is integral geriatric assessment (IGA). This assessment carried out by an interdisciplinary team (physicians, nurses, occupational therapists and social workers) is aimed at identifying all the clinical, functional, mental and social problems as well as the geriatric syndromes in these patients in order to establish a health care plan to improve the functionality and quality of life<sup>14</sup>. This tool detects a greater number of problems in relation to the standard unidimensional

**Table 1** Integral Geriatric Assessment (IGA) adapted to emergency care

Area examined	Scale	Questions
Cognitive situation	Six-Item Screener	Name 3 objects for the subject to learn : What year is it? What month is it? What day of the week is it? What 3 objects did I ask you to remember? <b>At risk if has 3 or more errors</b>
Confusional syndrome	Confusion Assessment Method	1. Acute onset or fluctuating course 2. Lack of attention 3. Disorganized thoughts 4. Altered level of consciousness <b>At risk if 1 and 2, more if 3 or 4</b>
Depression	Emergency Department Depression Screening Instrument	1. Do you often feel sad or depressed? 2. Do you often feel defenseless? 3. Do you often feel discouraged or unhappy? <b>At risk with 2 positive answers</b>
Functional situation	Barthel index	<b>At risk if has acute functional impairment (Barthel <math>\leq</math> 60, moderate-severe dependence)</b>
Comorbidity	Charlson index	<b>Greater risk with higher score (<math>\geq</math> 3 points, high comorbidity)</b>
Polypharmacy	Criteria of STOP & START	Identify inappropriate medication and lack of prescription of medications indicated
Falls	Get up and Go test	Time from getting up from an armless chair, walking 3 m and returning and sitting in the chair. <b>At risk of frailty if &gt; 10-20 sec and falls &gt; 20 sec.</b>
Social situation	Family situation of the Gijón Scale of Sociofamilial assessment	Lives with family without physical/psychological dependence (1); lives with spouse of similar age (2); lives with family and/or spouse and presents some grade of dependence (3); lives alone and has children nearby (4); lives alone with no children or these live at a distance (5). <b>Higher score greater risk.</b>

medical assessment<sup>15</sup>, and improves the results in several scenarios including a reduction in mortality or impairment, improvement in cognition, quality of life, a reduction in the mean hospital stay and the percentage of readmissions and the use of long stay centers and costs<sup>16</sup>.

It is difficult to perform the IGA in the setting of hospital emergency departments (HED) and thus, increasingly more authors have proposed the use of the IGA adapted to emergency care<sup>11-13</sup> based on the combination of brief, simple and validated screening scales of the different spheres of the patient to help diagnose frail elderly patients and detect the problems in the different spheres. Table 1 shows the proposal of a model of IGA adapted to the emergency department, although there is currently no evidence to perform universalized recommendations related to the most adequate tools in the HED.

With regard to the selection of candidates who would most benefit from this intervention different screening scales

have been published, such as the "Identification of Senior at Risk" (ISAR) and the "Triage Risk Screening Tool" (TRST) (table 2), which allow the identification of frail elderly patients in the emergency department. A total score of 2 or more points is associated with high risk of a short term adverse outcome after discharge from the emergency department. Some authors therefore consider these scales as a possible method of initial screening for the selection of patients who would most benefit from an IGA. From our point of view and taking into account the lack of evidence related to models of geriatric care within the emergency setting, the use of an IGA adapted to the emergency department is recommended in all elderly patients with pneumonia previously identified as having high risk (ISAR or TRST greater than or equal to 2) and/or in patients presenting suspicion of acute functional and/or cognitive impairment secondary to the infectious process since this assessment may provide important information for decision making.



**Table 2** Screening scales in the elderly patient

	TRST	ISAR
Age	≥ 75 years	≥ 65 years
Functional	Has difficulty walking, transfers or has a history of recent falls?	Prior to the acute process for which the patient was visited, was help regularly necessary in basic activities? After the acute process for which the patient was visited was more help than necessary required for care?
Mental	Does the patient have cognitive impairment?	Do the patient have serious memory problems?
Social	Does the patient live alone or have a capacitated care provider?	
Sensorial		Does the patient see well in general?
Drugs	Does the patient take 5 or more different drugs?	Does the patient take 3 or more different drugs a day?
Use of hospital services	Without taking this visit into account, has the patient been to the emergency department in the last 30 days or hospitalized in the last 3 months?	Has the patient been admitted to hospital one or more days (excluding a visit to the emergency department) in the last 6 months?
Professional recommendation	The nurse believes that this patient requires home follow up for some reported reason.	

An elderly patient is considered to be at risk with a global score of greater than or equal to 2 in Identification of Senior at Risk (ISAR) or the Triage Risk Screening Tool (TRST).

## ETIOLOGY

The etiology of CAP is conditioned by different aspects such as comorbidity, the basal functional situation, the severity of the acute episode, the antimicrobial treatment received, contact with the hospital system or the place of residence. Table 3 summarizes the principal risk factors which may condition infection by less common microorganisms. The most recent Spanish and European studies have demonstrated that even in institutionalized patients *Streptococcus pneumoniae* is the most frequent microorganism in CAP in the elderly, and that the percentage of multiresistant bacteria (MRB) is low<sup>17-20</sup>, even when stratified according to the concept of health care-associated pneumonia (HCAP). Nonetheless, a recent Spanish study<sup>21</sup> comparing the etiology of CAP versus HCAP described an increase in the incidence of infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* in HCAP while the incidence of infection by enterobacteriaceae was similar in both groups and greater than that published in other studies, being of around 12%.

Health care-associated pneumonia is defined as that presented in patients from residences, long stay centers, day hospitals, dialysis centers or homes attended by health care personnel in the last 30 days or have been hospitalized at least 48 hours in the last 90 days. This pneumonia includes a group of patients with risk factors for *Pseudomonas* and MRSA and is included in the guidelines for nosocomial pneumonia of the American Society of Infectious Diseases and the American

Thoracic Society in 2005, based on the analysis of two retrospective studies<sup>22,23</sup>. However, the importance of these microorganisms in the profile of patients associated with health care has not been confirmed in Europe<sup>24</sup>. Indeed it is considered that the concept of HCAP should be revised<sup>25</sup>, and it has been recommended that an etiological approach should be performed based on the clinical profiles of the patients and the risk factors for infections by these microorganisms.

In this respect, scales to characterize this risk have been described. Shorr et al.<sup>26</sup> proposed a scale with a score of: 4 for recent hospitalization, 3 residence, 2 hemodialysis and 1 critical patient. When the total score is zero there is a high negative predictive value of MRB (84%). Nonetheless, this study reported a high prevalence of MRSA (22%) and *Pseudomonas* (19%) and, therefore, does not reflect our setting. Thus, despite including patients with at least one risk factor, in a European study with a lower frequency of MRB (6%) Aliberti et al.<sup>27</sup> reported that the independent factors of isolation of MRB were living in a residence and previous hospitalization within the last 90 days. These data were later validated in two posterior cohorts, especially in patients in intensive care<sup>28</sup>. In another study in patients fulfilling HCAP criteria and presenting signs of severity it was observed that those with 2 risk factors (immunosuppression, hospitalization in the previous 90 days, severe dependence quantified with a Barthel index < 50 and the use of antibiotics in the previous 6 months) presented a greater frequency of MRB (2 % vs. 27 %) compared to patients without these microorganisms<sup>29</sup>.

**Table 3** Risk factors for different microorganisms

MICROORGANISM	RISK FACTORS
<i>P. aeruginosa</i>	Severe COPD with FEV1 < 35%
	COPD > 4 cycles of antibiotic treatment in the last year
	Bronchiectasias with previous colonization
	Nasogastric tube for enteral alimentation
<i>Enterobacteriaceae</i> and/or Anaerobes	Admission in the ICU
	Functional impairment
	Risk factors of aspiration
	Dysphagia
	Gastroesophageal reflux
	History of vomiting
	Cerebrovascular diseases
	Dementia
	Periodontal disease
	Bad oral hygiene
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	Submitted to bed sores or wounds
	Clinical severity + recent hospitalization + previous endovenous antibiotic + institucionalization
	Previous colonization

On the other hand, it has been reported that the probability of infection by *Pseudomonas* or MRSA increases in severe CAP understood as the need for admission in an intensive care unit (ICU) or with risk class V according to the PSI of Fine<sup>20,30</sup>. If we take into account the approach proposed in Europe by Ewig<sup>31</sup> and by Brito and Niederman<sup>24</sup> in the USA, the initial situation of clinical severity and previous functional capacity are key in making decisions related to empiric treatment. Thus, in the presence of less than two factors of multiresistance (severe pneumonia, hospitalization in the previous 90 days, living in a residence, severe basal dependence for basic daily life activities, immunodepression or the taking of antibiotics in the previous 6 months) coverage against MRB should be included if the patient presents severe disease.

In regard to viral etiology, the influenza virus and respiratory syncytial virus cause the greatest morbimortality in the elderly, often within the context of epidemic outbreaks in institutionalized patients and may cause both viral primary pneumonias such as bacterial superinfection by *S. pneumoniae*, *S. aureus* and *Haemophilus influenzae*. Other respiratory viruses such as parainfluenza, metapneumovirus, adenovirus, coronavirus and rhinovirus produce less severe respiratory infection in immunocompetent adults.

#### Risk factors of colonization and microaspiration

Colonization may favor the development of pneumo-

nia by uncommon microorganisms through microaspiration which is more frequent in the elderly than in the young population<sup>17,32-35</sup>. Bacterial colonization of the pharynx depends on multiple factors such as age, comorbidity, the basal functional situation, bacterial load, the use of antimicrobials, the presence of devices, instrumentalization and previous contact with health care centers or residences. The functional situation has been associated with a greater speed of colonization of MRB and Gram-negative bacteria. In a study carried out in institutionalized patients an average of 75 days was found for colonization by Gram-negative pathogens and 176 days for MRSA, with the risk being greater in cases with functional impairment<sup>36</sup>.

An elevated percentage of silent pharyngeal microaspirations has been demonstrated in elderly patients with CAP, being observed in up to half of these patients hospitalized for pneumonia<sup>32,33</sup>. This is related to the physiological modifications associated with age, with the greater risk of associated diseases and with the taking of certain drugs which may produce difficulties in swallowing or an alteration in the cough reflex. One systematic review reported risk factors of microaspiration including male sex, dementia, pulmonary disease (COPD) and the taking of determined drugs (antipsychotics, proton pump inhibitors) and protector factors such as antitensin converting enzyme inhibitors<sup>34</sup>. Taylor et al<sup>35</sup> simplified the risk factors in the presence of chronic neurological diseases, esophageal disease, diminishment in the level of consciousness and a history of vomiting.

### Risk factors of uncommon microorganisms

With respect to *Enterobacteriaceae* it has been observed that the functional situation is associated with a greater speed of colonization by Gram-negative bacteria, especially *Enterobacteriaceae*<sup>36</sup>. Von Baum<sup>37</sup> described the presence of heart failure and cardiovascular disease as risk factors of infection by *Enterobacteriaceae*. According to studies performed in patients with severe urinary infection and infection of the surgical and intraabdominal field, the factors related to infection by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL) are advanced age, diabetes mellitus, previous hospitalization, recent administration of antibiotics, previous infection by *Enterobacteriaceae* with ESBL, repeated urinary infections and permanent vesical catheterization<sup>38,39</sup>.

Despite the classical risk factors related to anaerobes, their precise implication is not currently known since their detection has not been described in any recent study. In a study performed in institutionalized patients with aspirative pneumonia, El-Sohl et al.<sup>40</sup>, identified *Enterobacteriaceae* (49%) and anaerobes (16%) as the most frequently isolated pathogens, with the functional state being the determining factor for the isolation of anaerobes.

In the particular case of *P. aeruginosa*, the frequency in the elderly is low (1-2%). Chronic respiratory disease and having a nasogastric tube are of note among the main risk factors for infection by this pathogen<sup>37</sup>. Taking into account that up to 30 % of the patients admitted for pneumonia have COPD, this microorganism should be suspected in cases of severe COPD (FEV<sub>1</sub><35%), in subjects taking previous antibiotics, admission to the ICU<sup>41,42</sup> and/or in cases of bronchiectasias colonized by this microorganism<sup>43</sup>.

Lastly, it is known that colonization by *S. aureus* is more frequent in patients who have had a previous episode of influenza<sup>44,45</sup>. The probability of MRSA in patients hospitalized in conventional wards is low (2.4 %), being more frequent in critical care units<sup>46</sup>. Spanish studies have shown an incidence of MRSA of less than 1% in CAP<sup>47</sup> and of 12% in patients fulfilling criteria of HCAP<sup>21</sup>. Garcia Vidal et al.<sup>17</sup> found a higher frequency (10%) in patients with a history of endovenous treatment at home or in those receiving ulcer care, being very low in the case of the remaining factors included in the HCAP concept. Shorr et al.<sup>48</sup> proposed a scale for a low probability of MRSA if the score is  $\leq 1$  (2 points: recent hospitalization of admission in the ICU; 1 point for each of the following: < 30 or >79 years, exposure to previous endovenous antibiotic, dementia, cerebrovascular disease, diabetic woman, residing in a residence). Infection by MRSA should be suspected in the presence of pneumonia with bilateral radiologic infiltrates with cavitations or the presence of risk factors shown in table 3, and fundamentally in patients with clinical severity<sup>46</sup>. If an elderly patient has a history of living in a residence in the previous year, it is important to know the prevalence of MRSA in this institution.

### CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS

Clinical diagnosis of pneumonia in the elderly is complex. The classical symptoms of pneumonia are usually less frequent than in younger adult patients, being more common in institutionalized patients<sup>49</sup>. On occasions, the only clinical expression may be the presence of unspecific complaints, decompensation of chronic disease, falls, functional impairment, confusional syndrome or the lack of collaboration with care givers<sup>50,51</sup>. The absence of fever, hypoxemia or respiratory symptoms does not allow the diagnosis of pneumonia to be ruled out.

Conventional chest X-ray in daily clinical practice is usually sufficient for the confirmatory diagnosis of pneumonia in most elderly patients. However, it should be taken into account that in up to 30 % of the cases radiological signs may not be evident, with this being more frequent in patients with dehydration and neutropenia<sup>8,52,53</sup>. In one study, the sensitivity of chest radiography, taking computerized tomography (CT) as a reference, was of 43.5 %, with a positive predictive value of 26.9%<sup>54</sup>. Thus, on suspicion of pneumonia it is recommended to repeat the radiography at 24-48 hours. In general, CT is reserved for patients with an atypical radiological pattern or as a second step in cases not responding to the initial treatment in order to discard other possible diagnostic alternatives<sup>55</sup>.

With respect to laboratory tests, inadequate inflammatory response as a consequence of immunosenescence may condition their results, underestimating the severity of the process. Regarding the performance of biomarkers of inflammatory response, few studies have specifically evaluated their role in pneumonia in elderly patients. Thiem et al.<sup>56</sup> compared the C-reactive protein (CRP) and leukocytes with the CURB and PSI prognostic scales in patients over 65 years of age with CAP and did not find an association between mortality and CRP or leukocyte count. With regard to procalcitonin, the series by Stucker et al.<sup>57</sup> questioned its sensitivity for the diagnosis of acute bacterial infection in elderly patients, despite the demonstrated utility in the general population<sup>58-61</sup>. Pro-adrenomedullin, a peptide produced by the endothelium, which is released in situations of physiological stress, has also been evaluated in observational studies and seems promising as a prognostic marker in respiratory infection<sup>62-64</sup>.

In relation to the role of other imaging studies, it is of note that bed-side echography allows confirmation of the presence of pleural effusion and guides possible thoracocentesis. The remaining procedures, including not only fibrobronchoscopy and CT-guided needle biopsy but also biopsy by thoracotomy or videothoracoscopy do not differ from those of young adults except for the logical consideration of the life expectancy of the patient, wishes and vital expectations and the risk of contraindications related to comorbidities.

The microbiological diagnosis includes the performance of blood cultures, staining and culture of respiratory samples and the detection of bacterial antigens (immunochromatographic tests of pneumococci and legionella). The guidelines of the ERS/ESCMD of 2011 recommend the performance of blood cultures

in all hospitalized patients<sup>65</sup>, while North American guidelines<sup>8</sup> reserve these studies for more severe patients, that is, those with cavitated infiltrates, leukopenia, alcoholism, severe liver disease, asplenia, positive antigenuria test for pneumococci or pleural effusion. Despite their scarce clinical impact in non selected patients with CAP considering the high frequency of atypical clinical presentations in elderly patients, blood cultures may contribute to both confirmation of diagnostic suspicion on isolation of potential pulmonary pathogens and reorientation of the disease of the patient on obtaining isolates indicating a diagnostic alternative. In prospective studies on sputum yield for the diagnosis of extrahospitalary pneumonia in adults, assessable samples are obtained in around one third of the patients<sup>66</sup>. The importance of Gram staining and sputum culture lays in their influence on the modification of the initial antibiotic treatment. The presence of *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* or *P. aeruginosa* in purulent sputum with a concordant Gram stain makes it necessary to consider these pathogens in choosing the antibiotic regimen and, likewise, their absence in the culture of quality respiratory samples has a high negative predictive value, allowing the spectrum of antimicrobial treatment to be narrowed. The problem in elderly patients with functional impairment is, on one hand, the inability to obtain a evaluable sputum sample and, on the other hand, the greater frequency of oropharyngeal colonization by Gram-negative microorganisms, *S. aureus* and MRB<sup>67</sup>.

The detection of bacterial antigens of pneumococci and *Legionella pneumophila* in urine by immunochromatographic techniques has led to important advances in the detection of these two pathogens<sup>68</sup>. The sensitivity of the pneumococcal antigen is estimated as being of more than 60 % with a specificity of greater than 90 % in adult patients even in those with chronic bronchitis and pneumococci colonization in contrast with the infant population in which nasopharyngeal colonization by pneumococci is a frequent cause of false positives of the test. It also is of diagnostic value in pleural fluid and its yield is not altered by either previous antibiotic treatment or pneumococcal vaccination. However, this test often remains positive up to 3 months after the resolution of pneumonia, thereby limiting its utility in patients with recurrences for the evaluation of response to treatment. With regard to the *Legionella* antigen, the test is specific versus *L. pneumophila* serogroup I, with a sensitivity of greater than 90% and should be performed in all patients with severe pneumonia and in mild forms with clinical or epidemiological suspicion of Legionellosis.

The use of tests to detect viruses in nasopharyngeal aspirates is important not only for epidemiological but also therapeutic aspects in patients diagnosed with influenza who are candidates for antiviral treatment. These techniques are costly and thus, should be indicated in very specific epidemiological or clinical settings.

## TREATMENT

### Bacterial resistance

Knowledge of the rate of resistance to the antimicrobials

of each of the most frequent pathogens involved in the etiology of pneumonia is key in relation to adequate selection of empiric antibiotic and reduces the probability of therapeutic failure.

In regard to *S. pneumoniae* a decrease in strains non susceptible to treatment with penicillin has been observed following the introduction of the pneumococcal 7 valent conjugate vaccine in the infant vaccination schedule. The rates of resistance in Spain do not reach 1% in respiratory disease<sup>69</sup>. Although the resistance to pneumococci has declined and the cut offs of the minimum inhibitory concentration has risen, it is advisable to administer high doses of beta-lactams to achieve adequate serum levels and be able to act against pneumococci with an intermediate level of resistance<sup>7</sup>. The resistance of pneumococci to macrolides has diminished in the last years in parallel with a reduction in the resistance to penicillin. At present, resistance continues to be present in 25 % of the strains, with therapeutic failure having been described in patients treated with monotherapy. The rate of resistance to levofloxacin and moxifloxacin remains low (< 5%). Nonetheless, an increase has been observed to these antimicrobials in the last years, being more frequent in patients who have undergone treatment with quinolones in the 6 months prior to the episode of pneumonia<sup>70</sup> and with an elderly age<sup>71</sup>.

Regarding *S. aureus*, it is of note that MRSA is present in around 25 % of the patients with infection by this pathogen, and in the last years this percentage has remained stable. Resistance to linezolid is practically null, although some studies have reported its incidence in clinical samples of patients with recurrent infection by MRSA who have received oral antibiotic treatment over months or years and in those hospitalized during a long period of time with significant comorbidity, immunodepression and who required admission to the ICU with previous, prolonged cycles of antibiotics including linezolid<sup>72-77</sup>. The rate of resistance to cotrimoxazol by *S. aureus* remains, being below 10 % in Spain. Nonetheless, although MRSA may be sensitive to cotrimoxazol *in vitro* the clinical result is variable. Empiric treatment with quinolones would not be an appropriate option since resistance to these antimicrobials in our media is greater than 20 %. In the last years infection by strains of community-acquired *S. aureus* with resistance to methicillin and sensitive to a wide range of non beta-lactams antibiotics has been described. However, this is more often presented in young, previously healthy populations, but it is highly transmittable and presents great virulence due to the presence of a necrotizing cytotoxin denominated Panton-Valentine leukocidin, leading to multilobar, bilateral pneumonia with a trend to cavitation and empyema<sup>78</sup>.

In relation to the resistance of *H. influenzae* to beta-lactams in Spain, the SAUCE studies<sup>79</sup> observed a reduction in the resistance to ampicillin produced by beta-lactamases, from 25 % to 15 %, similar to the case of resistance by beta-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR), a mutation producing resistance to amoxicillin-clavulanate, piperacillin/tazobactam and cefuroxime, which has decreased from 14% to 0.7%.

*P. aeruginosa* presents intrinsic resistance to several classes of antibiotics and acquires resistance to other families, and thus, there is a limited number of therapeutic options for the treatment of these infections. The classes of antibiotics which remain active include some fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin), aminoglycosides (gentamicin, tobramycin and amikacin), some beta-lactams (piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, doripenem and meropenem) and polymyxins (polymixin B and colistin). Nonetheless, high levels of resistance above 10 % have been observed in the isolation of *P. aeruginosa* for all these antimicrobials and resistance to carbapenems is frequent. Combined resistance is also frequent. Indeed, around 14 % of the isolates are resistant to at least 3 groups of antimicrobials and 6 % present resistance to the 5 classes of antibiotics usually tested<sup>80</sup>. Tobramycin presents a similar spectrum of action to that of gentamicin, although it has greater activity versus *P. aeruginosa*. In Spain there are several local variations which must be known to select to the best therapeutic option, but, in general, resistance is of around 3 % for amikacin, 7% for piperacillin-tazobactam, 9% for ceftazidime, 16% for carbapenems and aminoglycosides and 21% for fluoroquinolones<sup>80</sup>. Colistin is increasingly more frequently used for the treatment of infections by multiresistant Gram-negative bacilli. Resistance of *Pseudomonas* to colistin is infrequent, although it has been reported in some microbiological studies<sup>81</sup>.

In the last years an increase has been observed in the resistance to *Enterobacteriaceae* not only in the hospital but also in community infection due to the increase in strains with ESBL. This confers a loss of susceptibility to beta-lactams including those associated with beta-lactamase inhibitors and third and fourth generation cephalosporins. Studies have shown an increase in the presence of strains with ESBL of greater than 10 %, especially in patients with recent hospitalization or elderly age<sup>82</sup>. In these circumstances carbapenems, including ertapenem, continue to have good activity versus ESBL-producing strains resistant to amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam and fluoroquinolones. In non ESBL-producing strains the resistance to amoxicillin-clavulanate has also risen, being greater than 10% and even reaching up to 20% in some centers<sup>82</sup>. In the last years a steady and particularly worrisome increase has been observed in the case of resistance to third generation cephalosporins which has risen in the last 10 years from 1.6 % in 2002 to 13.5 % in 2012<sup>83</sup>. Resistance to carbapenems continues to be infrequent except for the presentation of an endemic outbreak in some centers, but, in general, remains below 1%<sup>80</sup>.

In regard to atypical pathogens it is necessary to be aware that these are resistant to beta-lactams because they lack a cellular wall and are sensitive to macrolides, tetracyclines and fluoroquinolones. Acquired resistance is currently exceptional for these families of antibiotics except for *Mycoplasma pneumoniae*, in which the emergence of isolates resistant to macrolides due to ribosomal mutations has been described, especially in Asia.

## Recommendations for the choice of antibiotic treatment

The therapeutic schedule is summarized in table 4 with the recommended doses in table 5. In these consensus recommendations it was decided not to include the concept of HCAP as an independent entity but rather to include it within the group of CAP. According to our point of view and given the heterogeneity of elderly patients considering both comorbidity and the functional, cognitive and social situation, as well as the individual risk factors for determined microorganisms and possible resistances to these antimicrobials, it is recommended to consider two main questions in relation to the decision making as to the choice of the empiric antibiotic treatment. Taking into account aspects such as the severity of the clinical situation and local resistances it should first be asked: Are there risk factors of uncommon microorganisms?, and second: Is the patient frail? and if so, What is the grade of frailty? If the answers to these questions are negative, the scenario would involve that of a non frail elderly patient without risk factors for uncommon pathogens. With this patient profile the therapeutic regimens provided in the consensus guidelines for CAP in adult patients may be followed<sup>7,43</sup> taking into account a series of aspects.

In the elderly, pneumonia by intracellular pathogens is less frequent. Nonetheless, recent studies<sup>84</sup> have shown that the percentage of *L. pneumophila* in non severe pneumonia is similar to that of pneumonia in patients requiring hospitalization. Thus, if infection by *Legionella* can not be ruled out the association of a macrolide is necessary in the case of using a beta-lactam. Among the quinolones, moxifloxacin may be more advisable in patients with risk factors for anaerobes because of better coverage versus these pathogens<sup>85</sup>. The combination of a beta-lactam plus a macrolide is the most adequate in patients with severe pneumonia. Quinolones in monotherapy is another alternative. In this case, if the clinical picture is subacute or has an uncommon presentation, precaution should be taken in their use because of the tuberculostatic activity and the possibility of masking pulmonary tuberculosis<sup>86</sup>.

### 1. Considerations in elderly patients with risk factors for uncommon pathogens.

#### Risk factors of *Enterobacteriaceae* and for anaerobes

In patients with risk factors of aspiration an antibiotic should be used which should also cover *S. pneumoniae* and be effective against anaerobes and *Enterobacteriaceae* since these may be the causal microorganisms involved. In most guidelines, amoxicillin-clavulanate is considered to be the antibiotic of choice. Taking into account the worse prognosis of this type of patient and the increasing rise of resistances of *Enterobacteriaceae* to this drug as well as to third generation cephalosporins, ertapenem is a good therapeutic option because of its good sensitivity versus anaerobes, *S. pneumoniae* and all the *Enterobacteriaceae*, including ESBL producers. Their rapid bactericide action as well as the dose of once daily constitute another important advantage for elder-

Table 4		Empiric treatment in CAP in the elderly	
	SCENARIO	TREATMENT	
Patient without frailty	Outpatient treatment	Amoxicillin/clavulanate or cefditoren + clarithromycin or moxifloxacin or levofloxacin	
	Treatment at admission	Amoxicillin/clavulanate or ceftriaxone + azithromycin or moxifloxacin or levofloxacin	
Patient with frailty	Mild frailty*	Amoxicillin/clavulanate or ceftriaxone + azithromycin or moxifloxacin or levofloxacin	
	Moderate-severe frailty	Ertapenem or amoxicillin/clavulanate**	
Uncommon pathogens	<i>Enterobacteriaceae/anaerobes</i>	Ertapenem or amoxicillin/clavulanate**	
	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	Add linezolid	
	<i>P. aeruginosa</i>	Piperacilin/tazobactam or imipenem or meropenem or cefepime + levofloxacin or ciprofloxacin or amikacin or tobramycin	

\* Evaluate risk factors for microaspiration and multiresistant bacteria with special caution.

\*\* Evaluate local resistance to amoxicillin/clavulanate and patient severity.

ly patients<sup>87</sup>. The indication of clindamycin, which has classically been the treatment of choice in aspirative pneumonia and lung abscess, is reportedly limited due to the increase in the resistances of the pneumococci and anaerobes of the oropharyngeal flora. Moxifloxacin is a possible alternative, but it is reserved for certain situations such as allergies to beta-lactams because of problems of resistance of *Enterobacteriaceae* to quinolones in our setting.

#### Risk factors of MRSA

In our country the presence of community MRSA is anecdotic. In severe patients with risk factors the initiation of empiric treatment versus MRSA would be justified collecting

conventional culture samples and a nasopharyngeal swab to seek this pathogen. Based on the evolution and the results of the cultures, treatment versus MRSA could be discontinued<sup>88</sup>. The treatment of choice is linezolid combined with antibiotic coverage chosen according to the remaining risk factors. Vancomycin is not advised because of its demonstrated lesser efficacy as well as the greater number of secondary effects, especially at a renal level<sup>89</sup>. Although cotrimoxazol may be sensitive *in vitro*, there is no clinical experience.

#### Risk factors of *P. aeruginosa*

Empiric treatment combined with two parenteral anti-

**Table 5** Antibiotic doses

ANTIBIOTIC	DOSE	DOSE IN RENAL INSUFFICIENCY (ml/min)	
AMIKACIN	15-20 mg/kg/24 h	60-80: 9-12 mg/kg/24 h; 30-40: 4,5-6 mg/kg/24 h; 10-20: 1,5-3 mg/kg/24 h;	40-60: 6-9 mg/kg/24 h 20-30: 3-4,5 mg/kg/24 h < 10: 1-1,5 mg/kg/24 h
AMOXICILLIN-CLAVULANATE IV	2 g/6-8 h	30-50: 1 g/8 h; < 10: 500mg/24 h	10-30: 500mg/12 h
AMOXICILLIN-CLAVULANATE VO	2/0,125 g/12 h	30-50: 500 mg/8 h; < 10: 500mg/24 h	10-30: 500mg/12 h
AZITHROMYCIN IV/VO	500 mg/24 h	No adjustment required	
CEFDITOREN VO	400 mg/12 h	30-50: 200mg/12 h;	< 30: 200 mg/24 h
CEFEPIME IV	2 g/8 h	30-50: 2 g/12 h; < 10: 1 g/24 h	10-30: 2 g/24 h
CEFTRIAZONE IV	1-2 g/12-24 h	> 10: not required	< 10: máximo 2 g/24 h
CIPROFLOXACIN IV	400 mg/12 h	30-50: not required;	< 30: 200 mg/12 h
CIPROFLOXACIN VO	500 mg/12 h	30-50: not required;	< 30: 250 mg/12 h
ERTAPENEM IV	1 g/24 h	< 30: 500 mg/24 h	
IMIPENEM IV	1 g/6-8 h	30-50: 250-500 mg/6-8 h;	< 30: 250-500 mg/12 h
LEVOFLOXACIN IV/VO	500 mg/12-24 h	20-50: 250 mg/12-24 h; < 10: 125 mg/24 h	10-20: 125 mg/12-24 h
LINEZOLID IV/VO	600 mg/12 h	No adjustment required	
MEROPENEM IV	1 g/8 h	30-50: 1 g/12 h; < 10: 500 mg/24 h	10-30: 500 mg/12 h
MOXIFLOXACIN IV/VO	400 mg/24 h	No adjustment required	
PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IV	4/0,5 g/6-8 h	20-50: 2/0,25 g/6 h;	< 20: 2/0,25 g/8 h
TOBRAMICINA IV	4-7 mg/kg/24 h	60-80: 4 mg/kg/24 h; 30-40: 2,5 mg/kg/24 h; 10-20: 1,5 mg/kg/24 h	40-60: 3,5 mg/kg/24 h 20-30: 2 mg/kg/24 h

crobiales is recommended, although the observational studies available have not demonstrated the benefits of combined treatment compared to monotherapy with a single active antimicrobial<sup>90,91</sup>. The most adequate schedule is probably the combination of piperacillin-tazobactam or a carbapenem (meropenem, imipenem or doripenem) in continuous perfusion selected based on the pattern of local resistance of *P. aeruginosa*, together with a quinolone with antipseudomonic activity (ciprofloxacin or levofloxacin) or an aminoglycoside (amikacin).

The administration of antimicrobials in aerosol has the advantage of increasing the concentration of the antibiotic in the lung, reducing systemic toxicity to a minimum. Some data have demonstrated that aminoglycosides such as tobramycin or gentamicin, colistin and aztreonam in aerosol are effective to reduce bacterial load in the respiratory tract. Recent studies have shown positive clinical results with a reduction in the

score of clinical severity, a diminishment in the use of systemic antibiotics and less frequent appearance of microbial resistance with the use of antibiotics in aerosol as adjuvant therapy. The addition of antibiotics in aerosol to systemic antibiotics may be considered in the treatment of patients not responding to the latter or in those with pneumonia by MRB.

## 2. Considerations in frail elderly patients

Frail elderly patients have a high risk and thereby require evaluation aimed at achieving the correct staging of frailty in view of decision making.

In the case of a **mild frail elderly patient** early diagnosis and specific intervention is required with the view of maintaining possible impaired functions and quality of life. In this

sense, adequate management of the clinical situation is necessary as well as an integral geriatric assessment, functional monitoring and an intervention to recover the previous basal and nutritional situation<sup>9</sup>. Early diagnosis of the intercurrent process is therefore fundamental and is not always easy. "Aggressive" treatment including control of the infectious foci early is necessary and allows a reduction in the functional impact of the acute process in the elderly. In this scenario, the antibiotic treatment to be implemented from an etiological point of view is the same as that in an independent patient. In contrast, the administration of more powerful antimicrobials with fewer adverse effects and pharmacological interactions should be considered and the risk factors for less common pathogens should be carefully evaluated since therapeutic failure may carry a prolongation of hospitalization with the consequent risk of a definitive situation of dependence.

The diagnostic and therapeutic complexity of **moderate-severe frail elderly patients** is great and includes circumstances which may condition the etiology, the diagnostic and invasive therapeutic procedures and the final placement of the patient. These patients usually have severe comorbidity and polypharmacy making them more vulnerable to the appearance of adverse reactions to medications. In addition, they may have important risk factors which determine a different etiology by MRB or an alteration in the oropharyngeal flora which determines a less usual etiology involving a greater probability of colonization by *Enterobacteriaceae*. Impairment in the functional state has been associated with a greater speed of colonization by Gram-negative bacteria, especially *Enterobacteriaceae*<sup>36</sup>, and thus, the same recommendations mentioned previously in the section on risk factors of *Enterobacteriaceae* and/or anaerobes are made. In addition, ertapenem, is an ideal antibiotic for home treatment controlled by Home Hospitalization Units (HHU).

#### **The relationship of the time of administration and the duration of the antibiotic**

The time of antibiotic administration is not clearly defined except for pneumonia associated with severe sepsis or septic shock. Nonetheless, guidelines recommend their administration as soon as the diagnosis of pneumonia is made whether by the emergency department or at the first site of evaluation<sup>7</sup>. With regard to the duration of antibiotic treatment the standard schedule of 7 to 10 days may be valid except when there is suspicion of infection by *Pseudomonas* since the treatment should then be prolonged to 14 days. Other clinical situations may require prolonged antibiotic treatment such as the persistence of fever for more than 72 hours, the persistence of more than one criteria of clinical instability, inadequate initial coverage or the appearance of complications. The use of biomarkers such as procalcitonin or the C-reactive protein may be useful to shorten the duration of antibiotic treatment<sup>92,93</sup>.

#### **Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects**

Aging produces certain pharmacokinetic and pharmacodynamic modifications of medications which should be tak-

en into account at the time of prescribing an antibiotic as should the possible appearance of adverse reactions which, in turn, favor the grade of associated comorbidity and polypharmacy. The main pharmacokinetic modifications which occur at different levels condition a diminishment in the absorption of pH dependent antibiotics, modifications in the distribution of the medications due to changes in tissue composition, increasing the half life of lipophilic antibiotics and the concentration of hydrophilic antibiotics, raising the free concentrations of acidic antibiotics (penicillin, cephalosporins and clindamycin) and reducing the alkaline antibiotics (macrolides), and also condition a diminishment in the hepatic first pass metabolism of antibiotics (clindamycin and chloramphenicol) and a diminishment in the renal clearance of antibiotics eliminated by the kidney<sup>94</sup>. In this sense, since most antibiotics are eliminated renally an adjustment is required in the dose based on renal clearance calculated by the Cockcroft-Gould or MDRD formula, with the latter being of choice in the case of low patient weight. On the other hand, it is important to take into account that tissue penetration of antibiotics in the elderly is lower compared with young patients and may thereby not allow antibiotics to achieve sufficient concentrations at the site of the infection.

With respect to possible pharmacologic interactions, it is important to take into account medications which are metabolized through cytochrome P-450. Inhibition of the enzyme CYP3A4 may cause an alteration in the metabolism of azoles and certain antibiotics such as macrolides and quinolones. To the contrary, certain antibiotics may prolong the half life of other drugs potentiating their effects and possibly producing adverse reactions such as vitamin K antagonists (aminopenicillins, cephalosporins, metronidazol and erythromycin), antiplatelet drugs (aminopenicillins, cephalosporins), furosemide (cephalosporins), selective serotonin reuptake inhibitors (linezolid), digoxin (penicillins and macrolides), calcium antagonists (erythromycin and clarithromycin) and theophylline (macrolides)<sup>94</sup>.

As a general recommendation all antibiotics may be used with the same indications as in younger patients. However, in the elderly the dose and the intervals should be adapted to body weight (or body mass index), renal function clearance and the contraindications which may be more frequent with the presence of associated diseases or drugs. As a general rule at the time of prescribing medications in the elderly and with the aim of minimizing the adverse reactions to medications, low doses should be initiated with a progressive increase in the same ("start low and go slow"). In relation to antibiotics this principle is not followed and the treatment should be aimed at achieving the full therapeutic dose early ("hit hard and early"). In addition, a sufficient dose should be administered and some experts recommend, for example, a loading dose of beta-lactams or continuous infusion to achieve a sufficiently high dose at the site of the infection. Use of the correct antibiotic dose is also key to avoid resistances since an association has been observed between a suboptimal antibiotic dose and the appearance of resistant pathogens.



### Concomitant treatment

Hypoxemia is a risk factor of mortality by pneumonia, especially in elderly patients and, thus, the administration of oxygen therapy should be implemented early in patients with respiratory insufficiency. Different alternatives may be used based on the grade of ventilatory failure and the basal situation of the patient such as non invasive mechanical ventilation or endotracheal intubation or even palliative treatment in end of life situations. It is usual to find volume depletion in elderly patients with pneumonia and, thus, correct hydration is another measure to be carried out as soon as possible, being even more important in patients, with criteria of sepsis. In the absence of contraindication, all patients should receive low molecular weight heparin as prophylaxis for deep vein thrombosis. In older patients with a poor nutritional status or difficulty in swallowing, adequate nutrition is practically obligatory<sup>95-97</sup>. In admitted patients mobilization should be started early, from the first day of admission if possible, with sitting out of bed for at least 20 minutes, with a posterior progressive increase in mobilization<sup>98</sup>.

### Palliative treatment

One important aspect when considering the treatment of pneumonia is that this may be a frequent complication in elderly patients with severe fragility and a prognosis of limited life, often being the final cause of death. Identification of these patients by geriatric assessment adapted to emergency care is very important with a view towards providing adequate palliative treatment. No clear benefits of endovenous antibiotic treatment have been demonstrated in patients with advanced dementia and therapeutic abstention, and active implementation of palliative treatment should be considered on an individual basis<sup>97,99</sup>.

### Management of therapeutic failure

Therapeutic failure is defined as the absence of clinical stability after 3-4 days of antibiotic treatment or the appearance of clinical impairment, respiratory insufficiency or septic shock in the first 72 hours, increasing the mortality of the patient 5-fold. However, it is important to note that in the elderly with severe pneumonia or the concomitant presence of decompensated heart failure or severe COPD it may take longer to achieve clinical stability without implying therapeutic failure.

Possible causes of failure have been described as the resistance of microorganisms to the antibiotic treatment administered, the implication of uncommon pathogens in the etiology, the absence of control of patient comorbidity or the presence of an undiagnosed concomitant process (pulmonary embolism, pulmonary neoplasm). The risk factors for this circumstance to concur are the initial severity of the disease, the presence of significant comorbidity, the virulence of the microorganism involved or the bad choice or dose of the antimicrobial treatment administered.

In these conditions, it is recommended to opt for better

control of the comorbidity, consult the microbiologic studies, evaluate the performance of new microbiologic studies or the collection of invasive respiratory samples, request new imaging studies, evaluate the performance of immunosuppression studies and consider extending the antimicrobial spectrum. On decision making the basal functional situation of the patient should be considered as should the survival expectancy presented. To extend the antimicrobial spectrum the risk factors presented by the patient should be reconsidered for uncommon pathogens or the possibility of infection by fungi, mycobacteria, *Nocardia* and other uncommon pathogens. In patients with risk factors of fungal infection (severe COPD, severe immunosuppression, long term treatment with corticoids) and compatible radiologic study, empiric treatment with voriconazole or liposomal amphotericin B may be indicated.

### PROGNOSTIC STAGING

Different factors related to mortality have been described including age, comorbidity, microbial etiology and early, adequate antibiotic treatment. The adequacy of the antibiotic treatment is the only modifiable factor once pneumonia is produced. Previous studies have demonstrated that functional dependence is associated with a greater long term mortality (>1 year) in hospitalized patients with CAP<sup>100</sup>.

The decision to hospitalize a patient is individual and is based on clinical aspects. However, the decision as to patient admission is a complex task and even more so in the elderly. To facilitate this decision different help tools have been developed in the last years in the form of scales for the staging of severity, the most used being the Pneumonia Severity Index (PSI)<sup>101</sup> and CURB-65<sup>102</sup>. Different studies comparing the PSI and CURB-65 have shown a similar predictive ability for mortality at 30 days<sup>103</sup>. Nonetheless, both have limitations. The PSI bestows excessive weight to age, relative to hypoxemia and does not take risk factors of adverse results such as COPD and others specific for elderly patients such as the functional situation, social factors, correct oral intake of the patient or the capacity for good therapeutic compliance into account. CURB-65 presents the limitation of not including hypoxemia and the functional situation in the assessment. Indeed, certain studies have suggested oxygenation as the best prognostic indicator in the elderly<sup>104</sup>.

Other scales such as SCAP<sup>105</sup>, Severity Community Acquired Pneumonia (SMART-COP)<sup>106</sup> or ATS/IDSA<sup>8</sup> have been developed in relation to help in the clinical decision related to admission to an ICU. The SCAP is a scale which allows the identification of patients requiring surveillance and more aggressive treatment, and it is very useful to determine hospital mortality and/or the need for mechanical ventilation or ionotropic support. SMART-COP helps in the decision as to the need for more aggressive treatment although it does not necessarily predict the need for ICU admission.

As mentioned previously, geriatric assessment adapted to emergency care is a complementary tool to these scales of

prediction of hospital admission and/or to the ICU and may provide valuable information in relation to decision making regarding aggressive diagnostic and therapeutic procedures as well as the need for hospital admission and for defining the most adequate health care level.

## ALTERNATIVES TO CONVENTIONAL HOSPITALIZATION

In the last years different units have been developed for treating patients with CAP: observation units (OU), short stay units (SSU), day hospitals (DH) and HHU<sup>107</sup>. The OU and SSU have shown to be effective and safe both alone and integrated within a multidisciplinary model with early discharge and follow up in the DH or HHU<sup>108,109</sup>. Specifically in the elderly the SSU may be considered an alternative to conventional hospitalization for CAP with PSI III and IV<sup>110</sup>. The HHU are a safe, efficacious and cost-effective method for the treatment of severe infections in situations of clinical stability<sup>111</sup>. Patients with PSI II with associated comorbidity and those with PSI III are considered candidates for admission in the HHU regimen and patients with PSI IV-V admitted in a SSU or conventional hospitalization may later be admitted to the HHU on achieving clinical stabilization<sup>112</sup>.

Another possibility of treatment for institutionalized patients is to undertake the treatment of pneumonia in the geriatric residence itself. In the United States 63-78% of the episodes of pneumonia are treated in the geriatric centers with a mortality ranging from 13-22%<sup>113</sup>. Several studies have analyzed the advantages of treating the patient or in the residence and have detected the same morality adjusted for the functional status between the cases treated in the hospital and those treated in geriatric residences and only found an improvement in early mortality in the cases of severe pneumonia treated in the hospital but with no differences in the mortality and functional status at two months<sup>114,115</sup>. It therefore seems reasonable to recommend that the treatment of pneumonia in most institutionalized patients, especially those with great functional impairment, be performed in the residence, leaving transfer to the hospital for more unstable patients with difficult control of symptoms or following the wishes of the patient and relatives<sup>116</sup>. The possibility of carrying out endovenous antibiotic treatment by personnel of the residence or with the support of HHU units facilitates the decision of treating the patient in the geriatric center.

## CONSIDERATIONS FOR HOSPITAL DISCHARGE

Clinical stabilization is produced when the vital signs normalize, the mental state is normal or returns to the basal condition and improvement in gas exchange diminishing oxygen requirements is observed (table 6)<sup>117</sup>. Most patients with pneumonia are usually clinically stabilized between the third and fourth day. However, in frail elderly patients this time may increase and delay the time to clinical stability 2-7 days. It is important to consider than the physiological modifications as-

**Table 6** Clinical stabilization criteria

- Heart rate < 100 bpm
- Respiratory rate < 24 rpm
- Axillary temperature < 37.2 °C
- Systolic blood pressure > 90 mmHg
- O<sub>2</sub> saturation > 90%
- Good level of consciousness
- Tolerance to oral route

sociated with aging may produce a less expressive clinical presentation with respect to clinical or analytical signs and thus, in this patient profile it is considered more useful to monitor the normalization of the clinical and/or analytical parameters which were altered on arrival of the patient to the Emergency Department.

After achieving clinical stability sequential therapy may be implemented. These criteria must be adequately applied to change to the oral route. This has demonstrated a reduction in hospital stay without increasing the risks for the patient. The presence of bacteremia does not seem to be a determining factor for deciding whether to prolong the endovenous antibiotic treatment once the criteria have been achieved. In the case of obtaining the isolation of the causal microorganism, oral antibiotic treatment must accordingly be adjusted to its sensitivity. When this microorganism is not identified it is advisable to use the same endovenous treatment as that used initially or equivalent antibiotics with respect to the spectrum of activity. Thus, patients receiving treatment with amoxicillin-clavulanate, quinolones, macrolides or clindamycin should continue with the same antibiotic administered intravenously since oral treatment is available with good bioavailability. Patients under treatment with cephalosporins may continue oral treatment with cefditoren since it has a similar spectrum. In patients receiving endovenous antibiotic treatment with no possibility of changing to oral treatment because of the absence of an adequate oral formula for the coverage these provide may be discharged with HHU, completing the necessary length of antibiotic treatment at home.

## PREVENTION OF CAP

Vaccination in the elderly has demonstrated a reduction in the cases of death as well as the associated complications, despite a lower response as a consequence of the immunosenescence<sup>118,119</sup>. All elderly patients should be vaccinated against the flu annually and versus pneumococci<sup>120</sup>. The polysaccharide vaccine (VNP23) versus pneumococci has been used for decades, however, although it includes the greatest number of serotypes, it does not generate immune memory and produces over immune response in the elderly and is, therefore, clinically ineffective. A recent consensus document<sup>121</sup> recommends

the conjugate vaccine (VNC13) in immunocompetent subjects with underlying diseases or risk factors such as COPD, chronic liver disease, cardiovascular disease, diabetes mellitus, smoking and alcohol abuse. The conjugate vaccine generates immune memory and a more potent immune response than the polysaccharide vaccine, with clear foreseen benefits.

An association has been described between respiratory pathogens and the dental state (the presence of periodontal disease, the number of dental pieces missing in dentulous patients and complete prosthesis in edentulous patients). In the elderly, and particularly in institutionalized patients, a decrease in respiratory complications has been reported when patients receive mechanical and buccal chemical hygiene. Oral hygiene is recommended with daily mechanical cleaning (brushing and lavage with sponge of the mucous and lips twice daily as well as dental flossing once a day) and mouth washes with gluconate chlorhexidine in the case of gingivitis and saliva substitutes in the case of xerostomy as well as weekly oral evaluation. In the case of partial or total prosthesis, this should be brushed and left in a cleaning solution for 10 minutes daily and the mouth should be washed with the same procedure as in patients with teeth<sup>122</sup>.

Measures related to the alimentation technique are recommended such as postural measures (elevation of the head of the bed and remaining in this posture until 2 hours after ingestion), consistence of the alimentation and prevention of gastroesophageal reflux. There are increasingly more data on pharmacological interventions which act on the swallowing reflex such as those which intervene in the thermoregulatory centers and the cough reflex<sup>122,123</sup>. It is important to avoid medications which may potentiate aspiration such as sedatives and especially antipsychotic drugs. The use of proton pump inhibitors is a debatable subject because of the possibility of producing achlorhydria which may allow the proliferation of bacteria.

Other measures of prevention are early mobilization, treatment of the chronic disease such as diabetes mellitus or cardiac insufficiency, improvement of nutritional status and abstinence from smoking.

## CONCLUSIONS

The diagnosis of CAP in the elderly may be more complex due to the physiological changes which occur with age and the accumulation of comorbidity, making it important to categorize these patients fundamentally for the detection of mild frail elderly patients and implement an interdisciplinary approach with the objective of recovering the previous functional status. The pathogen most commonly implicated is *S. pneumoniae*. However, we should assess the risk factors for infection by uncommon pathogens because of the relative increase in their frequency in the elderly and know that the most important risk factors are functional impairment, recent hospitalization, previous antibiotic treatment, the presence of instrumentation and the severity of the process. Infection by MRSA is very infrequent in Spain and infection by *P. aeruginosa*

is mainly observed in patients with chronic respiratory disease and enterobacteriaceae are related to functional impairment. It is important to know the situation of local resistance to adapt the antibiotic treatment of the patient to the etiological suspicion. And lastly, prevention measures which diminish the incidence and severity of pneumonia in the elderly should be taken into account.

## REFERENCES

1. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Study of community-acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care. *J Infect* 2010; 61:364-71.
2. Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:33-47.
3. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25:368-78.
4. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1066-78.
5. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006; 1:253-60.
6. Aguirre Tejedó A, Miró O, Jacob Rodríguez A, Herrero Puente P, Martín-Sánchez FJ, Alemany X, et al. Papel del factor precipitante de un episodio de insuficiencia cardíaca aguda en relación al pronóstico a corto plazo del paciente: estudio PAPRICA. *Emergencias* 2012; 24:438-46.
7. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olachea P, et al. Grupo de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. *Med Clin (Barc)* 2013; 140:223-41.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27-72.
9. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:2129-38.
10. Martín-Sánchez FJ, Fernández Alonso C, Merino C. El paciente geriátrico en urgencias. *An Sist Sanit Nav* 2010; 33: S163-72.
11. Martín-Sánchez FJ, Fernández Alonso C, Gil Gregorio P. Key points in healthcare of frail elders in the Emergency Department. *Med Clin (Barc)* 2013; 140:24-9.
12. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173:489-95.
13. Cesáreo Fernández-Alonso, F Javier Martín-Sánchez. Geriatric assessment in frail older patients in the emergency

- department. *Rev Clin Gerontol* 2013; 23(04). DOI:10.1017/S0959259813000142
14. Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:58-16.
  15. Conroy SP, Stevens T, Parker SG, Gladman JR. A systematic review of comprehensive geriatric assessment to improve outcomes for frail older people being rapidly discharged from acute hospital: 'interface geriatrics'. *Age Ageing* 2011; 40:436-43.
  16. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343. doi: 10.1136/bmj.d6553.
  17. Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1659-65.
  18. Polverino E, Dambrava P, Cilloniz C, Balasso V, Marcos MA, Esquinas C, et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax* 2010; 65:354-9.
  19. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, Rohde G, Schutte H, Schaberg T, et al. Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax* 2012; 67:132-8.
  20. Chalmers J, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P, et al. Epidemiología, antibiotic therapy and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53:107-13.
  21. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, Martínez Alarcón J, Muñoz P, López Álvarez J, et al. Estudio de Neumonía En Medicina Interna study Group from the Sociedad Española de Medicina Interna. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:786-94.
  22. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3568-73.
  23. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128:3854-62.
  24. Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 316-25.
  25. Torres A, Menendez R. Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in community-acquired pneumonia: the reality after a decade of uncertainty? *Eur Respir J* 2010; 35: 473-74.
  26. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to emergency department. *Clin Infect Dis* 2012; 54:193-8.
  27. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54:470-8.
  28. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers J, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax* 2013; 68:997-9.
  29. Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, Toyoshima H, Tsutsui K, Maeda H, et al. A new strategy for healthcare-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1373-83.
  30. Polverino E, Torres Marti A. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2011; 77:196-211.
  31. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:279-87.
  32. Cabré P, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clavé P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Aging* 2010; 39:39-45.
  33. Kikuchi R, Watabe N, Konno T, Mishina N, Sekizawa K, Sasaki H. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:251-3.
  34. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JM, de Baat C. Risk factors for aspiration pneumonia in frail patient. *J Am Geriatr Soc* 2011; 12: 244-54.
  35. Taylor JK, Flemming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers J. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of hospitalized UK cohort. *Am J Med* 2013; 126:995-1001.
  36. Fisch J, Lansing B, Wang L, Symons K, Cherian K, McNamara S, et al. New acquisition of antibiotic-resistant organisms in skilled nursing facilities. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1698-703.
  37. von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J* 2010; 35:598-605.
  38. Calbo E, Román V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:780-3.
  39. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1089-94.
  40. El-Solh A, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover et al. Microbiology of Severe Aspiration Pneumonia in Institutionalized Elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1650-54.
  41. Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest* 2011; 139:909-19.

42. Soler-Cataluña JJ, Piñera Salmerón P, Trigueros JA, Calle M, Almagro P, Molina J, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento hospitalario de la agudización. *Emergencias* 2013; 25:301-17.
43. Menendez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010; 46:543-58.
44. Davison VE, Sanford BA. Adherence of staphylococcus aureus to influenza A virus-infected Madin-Darby canine kidney cell cultures. *Infect Immun* 1981; 32:118-26.
45. de Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, Brousse N, Vandenesch F, Lina G. Staphylococcus aureus isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminin. *J Infect Dis* 2004; 190:1506-15.
46. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, Albrecht V, Limbago B, et al. Prevalence of methicillin-resistant S aureus as an etiology in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1126-33.
47. Obed M, García-Vidal C, Pessacq P, Mykietiuik A, Viasus D, Cazola L, et al. Clinical features and outcome of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32:23-7.
48. Shorr AF, Myers DE, Huang DB, Nathanson BH, Emons MF, Kollef MH. A risk score for identifying methicillin-resistant S aureus in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC Infect Dis* 2013;13: 268.
49. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1066-78.
50. Berman P, Hogan DB, Fox RA. The atypical presentation of infection in old age. *Age Ageing* 1987; 16:201-207.
51. Lin RY, Heacock LC, Bhargava GA, Fogel JF. Clinical associations of delirium in hospitalized adult patients and the role of on admission presentation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25:1022-9.
52. Syrjala H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lahde S. High resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998; 27:358-63.
53. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med* 2004; 117:305-11.
54. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wunderink RG, Kline JA. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013; 31:401-5.
55. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18:196-208.
56. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stückle C, Heppner HJ, Endres HG, et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing* 2009; 38:693-7.
57. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1392-5.
58. Julián Jiménez A, Parejo Miguez R, Cuenca Boy R, Palomo De Los Reyes MJ, Lain Terés N, Lozano Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. *Emergencias* 2013; 25:379-92.
59. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Maria Mòdol J, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias* 2012; 24:348-56.
60. Herrero Puente P, Fernández García D, Gil Román JJ, Prieto García B, Vázquez Álvarez J, Miguel Fernández D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias* 2012; 24:357-65.
61. Julián Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles?. *Emergencias* 2012; 24:343-5.
62. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T; German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1426-34.
63. Renaud B, Schuetz P, Claessens YE, Labarère J, Albrich W, Mueller B. Proadrenomedullin improves Risk of Early Admission to ICU score for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2012; 142:1447-54.
64. Herrero Puente P, Fernández García D, Gil Román JJ, Prieto García B, Vázquez Álvarez J, Miguel Fernández D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias* 2012; 24:357-65.
65. Wood J, Butler CC, Hood K, Kelly MJ, Verheij T, Little P, et al. Antibiotic prescribing for adults with acute cough/lower respiratory tract infection: congruence with guidelines. *Eur Respir J* 2011; 38:112-8.
66. Fernández-Sabé N, Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Manresa F, Guddiol F. Clinical diagnosis of Legionella pneumonia revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system. *Clin Infect Dis* 2003; 37:483-9.
67. Ewan V, Perry JD, Mawson T, McCracken G, Brown AN, Newton J, et al. Detecting potential respiratory pathogens in the mouths of older people in hospital. *Age Ageing* 2010; 39:122-5.
68. Charles PG. Early diagnosis of lower respiratory tract infections (point-of-care tests). *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:176-82.
69. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al; Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2953-9.

70. Payeras A, Garau M, Villoslada A, Beingolea D, Sevillano A, Borrás M, et al. Prevalencia, evolución y factores clínicos relacionados con infecciones por *Streptococcus pneumoniae* con resistencia a quinolonas (XIV Congreso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 19–22 mayo 2010 ; Barcelona, España.p186–7
71. Chen D.K, McGeer A, de Azavedo J.C, Low D.E, for the Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341:233–239.
72. Roberts SM, Freeman AF, Harrington SM, Holland SM, Murray PR, Zelazny AM. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in two pediatric patients receiving low-dose linezolid therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:562–4.
73. Endimiani A, Blackford M, Dasenbrook EC, Reed MD, Bajaksouszian S, Hujer AM, et al. Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* after prolonged treatment of cystic fibrosis patients in Cleveland, Ohio. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1684–92.
74. Kainer MA, Devasia RA, Jones TF, Simmons BP, Melton K, Chow S, et al. Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1024–30.
75. Johnson AP, Tysall L, Stockdale MV, Woodford N, Kaufmann ME, Warner M, et al. Emerging linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from two Austrian patients in the same intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:751–4.
76. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001; 357:1179.
77. Sánchez García M, de la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010; 303:2260–4.
78. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26: S1–84.
79. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009; 47:1012–20.
80. European Centre for Disease Prevention and Control (2012). Consultado el 1 de Marzo de 2014, de [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx)
81. Gill MM, Rao JU, Kaleem F, Hassan A, Khalid A, Anjum R. In vitro efficacy of colistin against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* by minimum inhibitory concentration. *Pak J Pharm Sci* 2013; 26:7–10.
82. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al; SMART-Spain Working Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum  $\beta$ -lactamases in the SMART study in Spain (2002–2010). *Rev Esp Quimioter* 2011; 24:223–32.
83. European Centre for Disease Prevention and Control (2012). Consultado el 4 de Diciembre de 2013, de [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx)
84. Cillóniz C, Ewing S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66:340–6.
85. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H; German Lung Abscess Study Group. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection* 2008; 36:23–30.
86. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1607–12.
87. Murcia JM, González-Comeche J, Marín A, Barberán J, Granizo JJ, Aguilar L, et al; SCAPE Study Group. Clinical response to erapipenem in severe community-acquired pneumonia: a retrospective series in an elderly population. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1046–50.
88. Boyce JM, Pop OF, Abreu-Lanfranco O, Hung WY, Fisher A, Karjoo A, et al. A trial of discontinuation of empiric vancomycin therapy in patients with suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:1163–8.
89. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:621–9.
90. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME. Beta-lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus Beta-lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:301–10.
91. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobedo-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35: 1888–95.
92. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:159–67.
93. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63:447–52.
94. Bellmann-Weiler R, Weiss G. Pitfalls in the diagnosis and therapy of infections in elderly patients--a mini-review. *Gerontology* 2009; 55:241–9.

95. Thiem U, Heppner HJ, Pientka L. Elderly patients with community-acquired pneumonia: optimal treatment strategies. *Drugs Aging* 2011; 28:519-37.
96. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:47-62.
97. Torres OH, Gil E, Pacho C, Ruiz D. Update of pneumonia in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2013; 48:72-8.
98. Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124:883-9.
99. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, Kiely DK, Mitchell SL. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med* 2010; 170:1102-7.
100. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013; 144:999-1007.
101. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.
102. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Kartalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-82.
103. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61:419-24.
104. Mynt PK, Kamath AV, Vowler SL, Masey DN, Harrison B. Severity assesment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people?. A compilation study of two prospective cohorts. *Age and Ageing* 2006; 35:286-291.
105. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1249-56.
106. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47:375-84.
107. Llorens P, Murcia-Zaragoza J, Sanchez-Paya J, Laghzaoui F, Reus S, Carratala-Perales JM, et al. Evaluación de un modelo multidisciplinar de hospitalización alternativa a la hospitalización convencional en la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias* 2011; 23:167-174.
108. Juan A, Jacob J, Llopis F, Gomez-Vaquero C, Ferré C, Perez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias* 2011; 23:175-82.
109. Mujal Martínez A, Solá Aznar J, Hernández Ávila M, Aragüés Flores C, Machado Sicilia ML, Oristrell Salvá J. Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias. *Emergencias* 2013; 25:31-6.
110. Juan A, Ferré C, Llopis F, Jacob J, Bardés I, Salazar A. La unidad de corta estancia como alternativa a la hospitalización convencional en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en la población mayor de 75 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001; 46:213-216.
111. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis* 2010; 51:S198-208.
112. Mirón M, Estrada O, Gonzalez-Ramallo VJ. Protocolos de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE). SEMI. 2008; Capítulo XI:149-159.
113. Murder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management and prevention. *Am J Med* 1998; 105:319-30.
114. Mylotte JM, Naughton B, Saludades Ch, Mászarovics Z. Validation and application of the pneumonia prognosis index to nursing home residents with pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1538-44.
115. Mehr DR, Binder EF, Kruse RL, Zweig SC, Madsen R, Popejoy L, et al. Predicting mortality in nursing home residents with lower respiratory tract infection: the Missouri LRI study. *JAMA* 2001; 286:2427-36.
116. Rodriguez C, Salgado D, López A. Neumonía en pacientes institucionalizados. Guía de buena práctica clínica en geriatría. *Neumonías* 2006. ISBN 84-7592-803-X
117. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to stability in Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: Implications from Practice Guidelines. *JAMA* 1998; 279:1452-1457.
118. Domínguez A, Izquierdo C, Salleras L, Ruiz L, Sousa D, Bayas JM, et al; Working Group for the Study of Prevention of CAP in the Elderly. Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly. *Eur Respir J* 2010; 36:608-14.
119. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23:CD000422
120. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:47-62.
121. Picazo J, González-Romo F, García-Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:232-52.
122. Pace CC, McCullough GH. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elderly: review and recommendations. *Dysphagia* 2010; 25:307-22.
123. Ebihara S, Ebihara T, Gui P, Osaka K, Sumi Y, Kohzaki M. Thermal Taste and Anti-Aspiration Drugs: a Novel Drug Discovery against Pneumonia. *Curr Pharm Des* 2013; 19:1-5.







# Recomendaciones de tratamiento de la infección fúngica invasora por hongo filamentoso en el paciente hematológico 2012

