

F. Álvarez Lerma¹
 J. L. Romero Luján²
 A. Morón Jiménez³
 R. Ortiz López⁴
 M. Borges Sá⁵
 S. Grau Cerrato⁶
 M. P. Gracia Arnillas¹
 Grupo de Estudio de
 Levofloxacin en UCI

Levofloxacin en el tratamiento de infecciones nosocomiales en pacientes críticos

¹Servicio de Medicina Intensiva
 Hospital del Mar
 Barcelona
²Hospital General Dr. Negrín
 Las Palmas de Gran Canaria

³Hospital Miguel Servet
 (UCI polivalente)
 Zaragoza
⁴Hospital General de La Palma

⁵Hospital de Son Llàtzer
 Palma de Mallorca
⁶Servicio de Farmacia
 Hospital del Mar
 Barcelona

Introducción. El levofloxacin (LVX) es uno de los antibióticos más utilizados en pacientes críticos ingresados en Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) españolas. Su utilización en infecciones comunitarias está ampliamente documentada, mientras que su uso en infecciones nosocomiales (IN) es menos frecuente y conocido.

Objetivo. Describir las indicaciones y formas de empleo de LVX en el tratamiento de IN en pacientes ingresados en UCI españolas.

Material y método. Estudio abierto, retrospectivo, observacional y multicéntrico. Se han incluido todos los pacientes ingresados en UCI que en los años 2004-2005 recibieron LVX para el tratamiento de IN. Se ha cumplimentado un cuaderno de recogida de datos (CRD) que incluye variables demográficas, de la infección, del tratamiento y de la evolución del proceso infeccioso y del paciente. Se describe la utilización de LVX dependiendo de la IN. Se realiza análisis de regresión logística para identificar las variables relacionadas con respuesta satisfactoria. Los resultados se expresan mediante la *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados. Se han incluido 949 pacientes en 87 UCI que han recibido LVX para el tratamiento de 1.103 IN: 460 (41,7%) neumonías no relacionadas con ventilación mecánica, 256 (23,2%) neumonías relacionadas con ventilación mecánica, 107 (9,7%) bacteriemias primarias o relacionadas con catéteres vasculares, 47 (4,3%) infecciones urinarias relacionadas con sonda uretral, 42 (3,8%) infecciones quirúrgicas profundas o de órgano-espacio y 191 (17,3%) otras infecciones. APACHE II al ingreso de 19,6 (desviación estándar [DE]: 8) y respuesta sistémica de sepsis grave o *shock séptico* en el

50,4% de los casos. En 776 (82,7%) ocasiones se ha iniciado el tratamiento de forma empírica y en 589 (62,1%) casos la dosis de elección ha sido de 0,5 g/12 h, con una duración media de 9 días. En 738 (77,8%) pacientes se ha utilizado asociado con otros antibióticos. La respuesta clínica al final del tratamiento fue valorada como satisfactoria en el 67,4% de las IN. Los factores relacionados con respuesta no satisfactoria fueron el APACHE II (OR: 1,05; IC 95%: 1,028-1,078), la presencia de *shock séptico* (OR: 2,62; IC 95%: 1,623-4,219), la necesidad de cambios en el tratamiento por mala evolución clínica (OR: 66,67; IC 95%: 15,384-250), por presencia de microorganismos no cubiertos (OR: 6,58; IC 95%: 3,663-11,765), por aparición de nuevos patógenos resistentes (OR: 6,94; IC 95%: 2,445-19,608) o por diagnóstico de una nueva infección (OR: 3,68; IC 95%: 1,504-8,929), neoplasia sólida (OR: 1,98; IC 95%: 1,156-3,899), hepatopatía crónica (OR: 3,11; IC 95%: 1,429-8,475) y ausencia de confirmación de la etiología (OR: 2,39; IC 95%: 1,624-3,510). Se han detectado uno o más efectos adversos posible o probablemente relacionados con LVX en 104 (11%) pacientes. La mortalidad total intra-UCI ha sido del 26,1% y la mortalidad acumulada intrahospitalaria del 33,8%.

Conclusiones. LVX es una opción terapéutica habitual en el tratamiento de IN de pacientes críticos. Se utiliza mayoritariamente de forma empírica a dosis de 0,5 g cada 12 h y combinado con otros antibióticos.

Palabras clave:
 Levofloxacin. Infecciones nosocomiales. Pacientes críticos. UCI.

Rev Esp Quimioter 2008;21(2):83-92

Levofloxacin in the treatment of nosocomial infection in critically ill patients

Introduction. Levofloxacin (LVX) is one of the most frequently used antibiotics in critical patients admitted to Spanish Intensive Care Units (ICU). Their use in community-acquired infections has been widely documented, while it is less frequent and known in nosocomial infections (NI).

Los resultados de este estudio han sido presentados en el IX Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia. Salamanca, mayo 2007.
 Este estudio ha sido realizado en parte con la colaboración del laboratorio Sanofi-Aventis.

Correspondencia:
 Francisco Álvarez Lerma
 Servicio de Medicina Intensiva
 Hospital del Mar
 Paseo Marítimo, 25-29
 08003 Barcelona
 Correo electrónico: falvarez@imas.imim.es

Objective. To describe the indications and utilization patterns of LVX in the treatment of NI in patients admitted to Spanish ICU.

Material and methods. Open-label, retrospective, observational and multicenter study. All patients admitted to ICU and who were being treated for NI with LVX in the years 2004-2005 were included. A case report form (CRF) was drawn up and included demographic, infection, treatment, infectious process and patient development variables. NI-dependent LVX usage was described. A logistical regression analysis was carried out in order to identify the variables associated with a satisfactory response. Results are expressed by means of the *odds ratio* and a 95% confidence interval.

Results. A total of 949 patients who were given LVX for the treatment of 1,103 NI were recruited in 87 ICU: 460 (41.7%) with non-mechanical ventilation associated pneumonia, 256 (23.2%) mechanical-ventilation associated pneumonia, 107 (9.7%) with primary or vascular catheter-related bacteremia, 47 (4.3%) with urethral catheter-related urinary infections, 42 (3.8%) with organ-space or deep surgical infections and 191 (17.3%) who had other types of infection. An APACHE II upon admission of 19.6 (SD: 8) and severe sepsis or septic shock systemic response in 50.4% of all cases. On 776 (82.7%) occasions treatment was initiated on an empirical basis and in 589 (62.1%) cases the dose of choice was of 0.5 g/12 h, with a mean duration of 9 days. In 738 (77.8%) patients, LVX was used in association with other antibiotics. The clinical response by treatment end was rated as satisfactory in 67.4% of all NI. Factors related to a non-satisfactory response were as follows: APACHE II (OR: 1.05; 95% CI: 1.028-1.078); septic shock (OR: 2.62; 95% CI: 1.623-4.219); the requirement for changes in treatment due to poor clinical progress (OR: 66.67; 95% CI: 15.384-250), the presence of non-covered microorganisms (OR: 6.58; 95% CI: 3.663-11.765), the appearance of new resistant pathogens (OR: 6.94; 95% CI: 2.445-19.608) or the diagnosis of a new infection (OR: 3.68; 95% CI: 1.504-8.929); solid neoplasm (OR: 1.98; 95% CI: 1.156-3.899); chronic liver disease (OR: 3.11; 95% CI: 1.429-8.475) and the absence of etiology confirmation (OR: 2.39; 95% CI: 1.624-3.510). One or more adverse events which were possibly or probably related to the use of LVX were detected in 104 (11.0%) patients. Total intra-ICU mortality amounted to 26.1%, while the accumulated in-hospital mortality was 33.8%.

Conclusions. LVX is a common therapeutic option in the treatment of nosocomial infections in critical patients. It is predominantly used in an empirical manner, at a dose of 0.5 g every 12 hours and in combination with other antibiotics.

Key words:

Levofloxacin. Nosocomial infections. Critical patients. ICU.

INTRODUCCIÓN

El levofloxacin (LVX) reúne un conjunto de características que lo convierten en un antibiótico de primera elección para el tratamiento de infecciones respiratorias de la comunidad (neumonías y exacerbaciones de bronquitis crónicas/enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), infecciones de piel y partes blandas e infecciones urinarias complicadas^{1,2}. En esas indicaciones dispone de numerosos estudios bien diseñados que demuestran su efectividad y tolerabilidad respecto a fármacos comparadores por los que las agencias reguladoras de medicamentos (*Food and Drug Administration* [FDA] y la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]) autorizaron su empleo para el tratamiento de esas infecciones³⁻⁷.

Datos más recientes basados en estudios microbiológicos *in vitro* sugieren que el LVX puede representar una buena opción para el tratamiento de infecciones hospitalarias⁸. Frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa* la combinación con un betalactámico antipseudomónico muestra actividad sinérgica comparable a la de la asociación de un antibiótico betalactámico más aminoglucósido^{9,10}. Además también es activo frente a otros bacilos gramnegativos no fermentadores de importancia creciente en el hospital, como *Stenotrophomonas maltophilia*, en donde se ha demostrado actividad sinérgica con ceftazidima¹¹.

En un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional diseñado para identificar los criterios de uso (indicaciones, formas de prescripción, dosis y vías administradas) del LVX en pacientes ingresados en UCI españolas se ha puesto de manifiesto que el 32,2% de todas sus indicaciones han sido para el tratamiento de infecciones nosocomiales (IN)^{12,13}. En estos pacientes cuando las IN son de aparición precoz (menos de 5 días de estancia en el hospital) los patógenos responsables de las infecciones son susceptibles de ser tratados con LVX en monoterapia; sin embargo, cuando las infecciones nosocomiales son tardías el tratamiento empírico se basa en la combinación de diferentes antimicrobianos. En estos casos el LVX puede indicarse como una alternativa a otros antibióticos más difíciles de manejar por su perfil de toxicidad, como los aminoglucósidos.

Existe escasa información sobre la utilización del LVX en el tratamiento de IN, por lo que se ha realizado el presente estudio con el objetivo principal de conocer sus indicaciones en pacientes críticos, así como las dosis utilizadas y los antibióticos seleccionados cuando se usa de forma combinada, siendo objetivos secundarios conocer su efectividad, tolerabilidad y seguridad, sea en monoterapia o asociado con otros antimicrobianos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio abierto, retrospectivo, observacional y multicéntrico en el que se han incluido pacientes mayores de 18 años

ingresados en UCI a los que se les ha prescrito LVX en monoterapia o en combinación con otros antimicrobianos para el tratamiento de IN. En los casos en los que recibieron dos o más tratamientos con LVX se han incluido en el estudio los datos del primer tratamiento. El período de observación se extiende desde enero de 2004 hasta diciembre de 2005.

Se ha definido como IN a aquellas infecciones que no estaban presentes ni en período de incubación en el momento de ingresar el paciente en el hospital. Se aceptaron como tal las infecciones de pacientes ingresados en centros sociosanitarios o con ingresos previos en un centro hospitalario en la semana anterior al ingreso en el hospital.

Para la recogida de la información de los pacientes en estudio se elaboró un cuaderno de recogida de datos (CRD) que incluía variables demográficas y características de los pacientes (antecedentes patológicos y factores de riesgo extrínsecos), de las infecciones (tipo de infección, etiología y respuesta sistémica), de los tratamientos (dosis, antibióticos asociados, duración del tratamiento, respuesta clínica y microbiológica y tolerabilidad) y de la evolución de los pacientes (mortalidad intra-UCI y hospitalaria). El nivel de gravedad fue evaluado al ingreso en la UCI utilizando la escala de gravedad APACHE II¹⁴. La respuesta clínica y microbiológica fue evaluada al final del tratamiento de LVX y a los 7-10 días posteriores a la finalización del mismo. En todos los casos se registró el estado de vida al alta de la UCI y al alta del hospital. Se registraron los tratamientos de rescate en el caso de que se cambiaran los antibióticos iniciales por cualquier motivo.

Los antecedentes patológicos fueron identificados basándose en definiciones consensuadas y publicadas previamente¹². Las IN se han clasificado como neumonías nosocomiales no relacionadas con ventilación mecánica (NN), neumonías nosocomiales relacionadas con ventilación mecánica (NVM), infecciones urinarias relacionadas con sonda uretral (IU-SU), bacteriemias primarias e infecciones relacionadas con catéteres vasculares (BP-CV), infecciones abdominales posquirúrgicas (infecciones profundas de herida quirúrgica e infecciones de órgano o espacio posquirúrgicas) y otras que agrupan el resto de indicaciones.

La respuesta clínica al tratamiento se ha evaluado atendiendo a las siguientes definiciones: *a)* curación. Resolución de los signos y síntomas de la IN sin que se manifiesten signos y síntomas nuevos asociados con la infección original; *b)* mejoría. Disminución significativa de los signos y síntomas de la IN, pero sin que el paciente llegue a alcanzar la situación clínica previa a la infección y sin que se observe agravamiento o aparición de síntomas y signos nuevos asociados con la infección original; *c)* fracaso. Persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas clínicos de la IN o se observa agravamiento de uno o más signos o síntomas o aparición de nuevos signos o síntomas asociados con la infección original y *d)* indeterminado. Si por alguna razón la respuesta clínica no puede ser valorada (pérdida del seguimiento, falta de información y re-

tirada del LVX antes del quinto día del tratamiento) o la infección es de origen fúngico o viral. En el período de seguimiento se ha evaluado en los pacientes con respuesta clínica inicial de curación o mejoría la posibilidad de recaída de la misma infección.

La respuesta microbiológica se ha clasificado atendiendo a las siguientes definiciones: *a)* erradicación. Eliminación de los microorganismos originales al final del tratamiento o en el período de seguimiento; *b)* presunta erradicación. Existe mejoría clínica, pero no se pueden obtener muestras para estudios microbiológicos; *c)* persistencia. Los microorganismos iniciales continúan estando presentes; *d)* superinfección. Aparición de un nuevo microorganismo o de una cepa diferente del microorganismo inicial durante el tratamiento con LVX; *e)* colonización. Aparición de un nuevo microorganismo, distinto del original durante el tratamiento, sin manifestaciones clínicas de infección, y *f)* indeterminada. Si por alguna razón la respuesta clínica no puede ser valorada (pérdida del seguimiento, falta de información y retirada del LVX antes del quinto día del tratamiento). En la fase de seguimiento los casos clasificados como erradicación o presunta erradicación han sido evaluados para identificar la presencia de: *a)* recaídas. Reparición del mismo agente patógeno durante la fase del postratamiento, acompañado de signos y síntomas de la IN, o *b)* reinfección. Aparición de un nuevo agente patógeno o el mismo con un patrón de resistencia diferente durante la fase de postratamiento, acompañado de signos y síntomas de la IN tratada.

Los efectos adversos que se registraron en el CRD fueron tanto los que constaban en la historia clínica, diagnosticados por los médicos responsables de los pacientes, como los que fueron identificados por los investigadores durante la revisión de las historias clínicas basándose en la presencia de signos y síntomas clínicos que permitieron definirlos como tales. Para ello se han seguido las definiciones publicadas con anterioridad¹².

La respuesta al final del tratamiento se ha considerado satisfactoria cuando ha existido una respuesta clínica de curación o mejoría, no se ha detectado persistencia del patógeno inicial ni superinfección por uno nuevo y no se han detectado efectos adversos que obligaron a la retirada del LVX.

Análisis estadístico

Se realiza un análisis de la población que ha recibido por lo menos una dosis de LVX (población por intención de tratamiento) en el momento del final de la administración de LVX (por cualquier motivo) o en el momento del traslado a otras áreas de hospitalización. Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias de cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar (DE) cuando seguían una distribución normal; con la mediana, valor mínimo y valor máximo en caso contrario. El estudio de la aso-

ciación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba del chi cuadrado. La comparación de medias de dos muestras independientes se ha realizado mediante las pruebas *t* de Student o U de Mann Withney dependiendo de que las variables sigan o no una distribución normal. Para identificar variables predictoras de respuesta satisfactoria se ha realizado un análisis de regresión logística, donde las variables independientes fueron aquellas que han resultado significativas en el análisis bivariado. Los resultados se expresan mediante la *odds ratio* (OD) y el intervalo de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Se han incluido 949 pacientes en las 87 UCI participantes a los que se ha administrado LVX para el tratamiento de una o más IN (media de 10,9 casos por UCI; máximo, 38; mínimo, 7). Las características sociodemográficas y clínicas y la evolución de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la tabla 1. Destacan el elevado nivel de gravedad de los pacientes (APACHE medio de 19,6), la presencia de enfermedades crónicas, como diabetes *mellitus*, EPOC o neoplasias activas, y la importante respuesta sistémica de las infecciones (más del 50%, sepsis grave o *shock* séptico). En la tabla 2 se incluyen las técnicas invasoras y los fármacos administrados en perfusión continua durante el tratamiento con LVX.

En total se han identificado 1.103 IN que se distribuyen en 460 (41,7%) NN, 256 (23,2%) NVM, 107 (9,7%) BP-CV, 47 (4,3%) IV-SV, 42 (3,8%) infecciones quirúrgicas profundas o de órgano-espacio y 191 (17,3%) otras infecciones, entre las que se incluyen una amplia variedad de situaciones infecciosas. En la tabla 3 se incluyen el nivel de gravedad APACHE II y la respuesta sistémica de cada una de las diferentes infecciones. Las bacteriemias primarias y/o relacionadas con catéteres se han asociado con el mayor APACHE II y la mayor respuesta sistémica (sepsis grave más *shock* séptico).

Se llegó a un diagnóstico etiológico de seguridad o de alta probabilidad en 179 (38,9%) de las NN, en 179 (69,9%) de las NVM, en 33 (70,2%) de las infecciones urinarias, en 18 (42,9%) de las infecciones quirúrgicas profundas o de órgano o espacio y en todas las bacteriemias primarias o relacionadas con catéter. En las NN ha predominado como agente etiológico *Streptococcus pneumoniae* (44 casos) seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (29 casos); en las NVM destaca *Staphylococcus aureus* (37 casos), seguido de *P. aeruginosa* (29 casos); en las infecciones urinarias, *Escherichia coli* (26 casos); en las infecciones posquirúrgicas, *E. coli* (9 casos) y *Enterococcus faecalis* (8 casos), y en las bacteriemias primarias o relacionadas con catéteres, *Staphylococcus epidermidis* (20 casos) o *Staphylococcus coagulasa* negativo (20 casos).

Las características de empleo del LVX se incluyen en la tabla 4, en donde se diferencian en función de la infección

Tabla 1

Características de los pacientes que han utilizado levofloxacin en Unidades de Cuidados Intensivos para el tratamiento de infecciones nosocomiales

	Pacientes (n = 949)
Edad, m (DE)	61,7 (16,1)
Sexo, hombre, n (%)	646 (68,1)
Días de estancia en la UCI, m (DE)	16,9 (17,9)
Tipo de paciente, n (%)	
Médico	621 (65,8)
Quirúrgico	197 (20,9)
Traumático	90 (9,5)
Coronario	36 (3,8)
APACHE II, m (DE)	19,6 (8)
Mortalidad intra-UCI, n (%)	231 (26,1)
Mortalidad intrahospital, n (%)	297 (33,8)
Antecedentes patológicos, n (%)	
Diabetes <i>mellitus</i>	247 (26)
Insuficiencia renal crónica	84 (8,9)
EPOC (con VEMS o FEV ₁)	211 (22,2)
Bronquitis crónica	192 (20,2)
Neoplasia sólida confirmada por biopsia	107 (11,3)
Neoplasia hematológica en tratamiento	19 (2)
Hepatopatía crónica, hipertensión portal o varices esofágicas	41 (4,3)
Hipertensión portal o varices esofágicas	26 (2,7)
Tratamiento con citostáticos o radioterapia en los 3 meses previos	34 (3,6)
Utilización de corticoides (>40 mg/día) durante más de 15 días	88 (9,3)
Neutropenia (<500 neutrófilos por mm ³)	16 (1,7)
Inmunodepresión	73 (7,7)
Alcoholismo (>80 g/día)	123 (13)
Respuesta sistémica de la infección, n (%)	
Síndrome de la respuesta inflamatoria	436 (47,5)
Sepsis grave	301 (32,8)
Shock séptico	180 (19,6)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEMS o FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 s.

para las que se ha indicado. En 776 (82,7%) ocasiones se ha iniciado el tratamiento de forma empírica, especialmente en NN (72%) y en infecciones urinarias (72%). En 283 (39,4%) casos se ha llegado posteriormente a un diagnóstico etiológico de seguridad, sobre todo en las infecciones urinarias y en las NVM. La dosis de elección ha sido de 0,5 g/12 h en 589 (62,1%) ocasiones. La duración media de tratamiento del LVX ha sido de 9 días en todas las infecciones.

Factores de riesgo extrínseco	n	%*
Ventilación mecánica	605	63,8
Sonda uretral	844	88,9
Catéter venoso central	803	84,6
Catéter en la arteria pulmonar	97	10,2
Utilización de drogas inotrópicas (perfusión continua)	424	44,7
Sedantes en perfusión continua	554	58,4
Relajantes musculares en perfusión continua	505	53,2
Teofilina oral o endovenosa o perfusión continua	88	9,3

* Porcentaje calculado respecto al total de pacientes valorables.

En la mayoría de las infecciones se ha utilizado LVX asociado con otros antibióticos, en especial en infecciones posquirúrgicas y en bacteriemias. Los antibióticos elegidos en combinación con el LVX han variado dependiendo de la infección. En las NN se ha asociado con ceftriaxona (24,9%); en las NVM, vancomicina (21,0%) y amikacina (17,6%); en infecciones posquirúrgicas, piperacilina-tazobactam (25,7%) y metronidazol (18,9%); y en las bacteriemias primarias o relacionadas con catéteres, vancomicina (42,9%), amikacina (25,7%) o teicoplanina (22,9%).

En la tabla 5 se incluye la respuesta clínica y microbiológica para cada una de las distintas infecciones tratadas. Predomina la curación y/o mejoría en las infecciones urinarias (80,8%) y

en las NVM (71,1%). Sólo en 18 casos (2,8%) se observó una recaída de la infección en el periodo de seguimiento. Se logró la erradicación o presunta erradicación de los patógenos responsables de la infección en el 45,1% de los pacientes incluidos en el estudio, mientras que persistieron al final del tratamiento en 54 (5,7%) casos y aparecieron nuevos patógenos en forma de superinfección en 37 (3,9%), de los que 29 (3,1%) fueron resistentes al LVX. Las tasas de erradicación han sido más elevadas en infecciones urinarias (60,7%) y en NVM (50%).

La respuesta al final del tratamiento fue valorada como satisfactoria en el 65,4% de las infecciones tratadas. Los factores que han influido de forma individual en una evolución no satisfactoria han sido la mayor gravedad de los pacientes identificada por el APACHE II (OR: 1,05; IC 95%: 1,028-1,078) y la presencia de *shock séptico* (OR: 2,62; IC 95%: 1,623-4,219), la necesidad de cambios en el tratamiento, sea por mala evolución clínica (OR: 66,67; IC 95%: 15,384-250), por presencia de microorganismos no cubiertos con el tratamiento empírico (OR: 6,58; IC 95%: 3,663-11,765), por aparición de nuevos patógenos resistentes durante el tratamiento (OR: 6,94; IC 95%: 2,445-19,608) o por diagnóstico de una nueva infección (OR: 3,68; IC 95%: 1,504-8,929), la existencia de enfermedades graves acompañantes, como neoplasia sólida (OR: 1,98; IC 95%: 1,156-3,899) y hepatopatía crónica (OR: 3,11; IC 95%: 1,429-8,475), y la ausencia de confirmación en la etiología de la infección en tratamiento (OR: 2,39; IC 95%: 1,624-3,510).

Se han detectado uno o más efectos adversos relacionados con el LVX en 104 (11,0%) pacientes. En la tabla 6 se describen aquellos más frecuentes, diferenciándose en función de la dosis de LVX administrada. Los efectos adversos han predomina-

Localización de la infección	Forma de presentación de la infección							
	APACHE II		Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica		Sepsis grave		<i>Shock séptico</i>	
	M	DE	n	%*	n	%*	n	%*
Neumonías no relacionadas con ventilación mecánica	20,4	9,0	219	48,2	139	30,6	96	21,1
Neumonías relacionadas con ventilación mecánica	18,6	6,7	107	43,0	97	39,0	45	18,1
Infección urinaria relacionada con sonda uretral	18,0	6,2	23	51,1	14	31,1	8	17,8
Infección quirúrgica de órgano o profunda	18,6	7,7	13	33,3	10	25,6	16	41,0
Bacteriemia primaria-infección del catéter vascular	20,9	9,8	33	32,0	39	37,9	31	30,1
Otras infecciones	18,7	6,9	80	43,2	67	36,2	38	20,5
Global	19,6	8,0	436	47,5	301	32,8	180	19,6

* Porcentaje calculado respecto al total de pacientes para los cuales se dispuso del dato.

Tabla 4	Características del tratamiento de levofloxacin para cada una de las infecciones nosocomiales													
	NN		NVM		IU-SU		IQ		BP-CV		Global			
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%		
Tipo de tratamiento														
Dirigido	45	9,8	69	27,2	13	27,7	9	21,4	21	20,0	162	17,3		
Empírico	412	90,2	185	72,8	34	72,3	33	78,6	84	80,0	776	82,7		
Etiología posterior conocida en los tratamientos empíricos														
Sí	148	35,8	124	59,9	28	73,7	16	45,7	37	46,8	283	39,4		
No	265	64,2	83	40,1	10	26,3	19	54,3	42	53,2	436	60,6		
Dosis diaria														
0,5 g/24 h	177	38,5	94	36,7	23	48,9	15	35,7	42	39,3	360	37,9		
1 g/24 h	283	61,5	162	63,3	24	51,1	27	64,3	65	60,7	589	62,1		
	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE		
Duración del tratamiento (días)	9,4	5,3	9,8	4,8	9,4	6,1	9,3	4,1	9,2	4,9	9,5	5,3		
Dosis total (g)	8,2	5,9	8,5	4,9	6,8	4,2	8,1	4,6	8,3	6,1	8,3	6,0		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Antibióticos asociados														
No	87	18,9	51	19,9	17	36,2	5	11,9	11	10,3	211	22,2		
Sí	373	81,1	205	80,1	30	63,8	37	88,1	96	89,7	738	77,8		
1	235	51,1	118	46,1	22	46,8	16	38,1	51	47,7	442	46,6		
2	83	18,0	57	22,3	3	6,4	12	28,6	25	23,4	186	19,6		
3	55	12,0	30	11,7	5	10,6	9	21,4	20	18,7	110	11,6		

NN: neumonía no relacionada con ventilación mecánica; NVM: neumonía relacionada con ventilación mecánica; IU-SU: infección urinaria relacionada con sonda uretral; IQ: infección de la herida operatoria (profunda); BP-CV: bacteriemia primaria; %: porcentaje calculado respecto al total de pacientes para los cuales se dispuso del dato; M: media; DE: desviación estándar.

do en los pacientes que han recibido dosis de 0,5 g cada 12 h ($p=0,043$), aunque estas diferencias desaparecieron cuando la comparación se ajustó por la presencia de otros antibióticos. Las complicaciones más frecuentes han sido las diarreas y el incremento de enzimas hepáticas, sin que existan diferencias en ninguno dependiendo de la dosis de LVX recibida (tabla 6). Se ha analizado su impacto en pacientes con alteración inicial de la función renal. En 223 pacientes existía una creatinina mayor de 1,5 mg% al inicio del tratamiento con LVX y la evolución en la mayoría de ellos era hacia la normalidad, independientemente de su asociación con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos (fig. 1).

La mortalidad total intra-UCI de los pacientes estudiados ha sido del 26,1% y la mortalidad acumulada intrahospitalaria del 33,8%. La mortalidad intra-UCI de aquellos con un APACHE II de 0-15 fue del 16,5%, mientras que fue del 29,1% en aquellos con APACHE II mayor de 16.

DISCUSIÓN

La principal aportación de este estudio ha sido describir las indicaciones y formas de empleo del LVX en el tratamiento de IN en pacientes críticos ingresados en UCI. Destaca su prescripción en el tratamiento de neumonías, incluidas las asociadas a ventilación mecánica. Asimismo, su utilización se realiza de forma preferente como tratamiento empírico a dosis de 0,5 g cada 12 h y asociado con otros antibióticos, que son diferentes en función de la infección tratada. Es un antibiótico bien tolerado, con escasos efectos adversos y nulo impacto en la función renal, incluso en aquellos pacientes con alteración de la misma al inicio del tratamiento.

La utilización de LVX en infecciones comunitarias graves se recomienda en las guías terapéuticas nacionales e internacionales^{15,16} por su mayor espectro respecto a ciprofloxacino frente a bacterias grampositivas^{17,18}. Su protagonismo

Tabla 5 Respuesta clínica y microbiológica al final del tratamiento de las infecciones tratadas con levofloxacin en pacientes críticos en Unidades de Cuidados Intensivos

Respuesta clínica al final del tratamiento	Curación		Mejoría		Fracaso		No evaluable		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NN	134	29,1	165	35,9	102	22,2	59	12,8	460	100,0
NVM	105	41,0	77	30,1	50	19,5	24	9,4	256	100,0
IU-SU	27	57,4	11	23,4	3	6,4	6	12,8	47	100,0
IQ	9	21,4	16	38,1	13	31,0	4	9,5	42	100,0
BP-CV	28	26,2	39	36,4	28	26,2	12	11,2	107	100,0
Otras	53	27,7	74	38,7	42	22,0	22	11,5	191	100,0
Global	326	34,4	315	33,2	182	19,2	126	13,3	949	100,0

Respuesta microbiológica al final del tratamiento	Erradicación		Presunta erradicación		Persistencia		Superinfección		Colonización		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	% ¹
NNR	38	8,3	156	33,9	22	4,8	18	3,9	3	0,7	460	100,0
NR	56	21,9	72	28,1	19	7,4	11	4,3	12	4,7	256	100,0
IUR	14	29,8	15	31,9	4	8,5	1	2,1	0	0,0	47	100,0
IQ	4	9,5	16	38,1	7	16,7	1	2,4	2	4,8	42	100,0
BP	9	8,4	38	35,5	7	6,5	9	8,4	2	1,9	107	100,0
Otras	22	11,5	61	31,9	15	7,9	6	3,1	4	2,1	191	100,0
Global	125	13,2	303	31,9	54	5,7	37	3,9	18	1,9	949	100,0

NN: neumonía no relacionada con ventilación mecánica; NVM: neumonía relacionada con ventilación mecánica; IU-SU: infección urinaria relacionada con sonda uretral; IQ: infección de la herida operatoria (profunda); BP-CV: bacteriemia primaria; %: porcentaje calculado respecto al total de pacientes valorables.

en el tratamiento de dichas infecciones en pacientes críticos lo sitúa como el antibiótico más prescrito en UCI para el tratamiento de infecciones comunitarias, según datos del estudio ENVIN-UCI en el año 2006¹⁹. Su utilización en IN es menos conocida dada la escasa experiencia de estudios aleatorizados y la disponibilidad de ciprofloxacino como referente en esas infecciones. Sin embargo, en los últimos años se han aportado nuevos datos en el campo de la farmacocinética y farmacodinamia que posicionan al LVX como una alternativa al ciprofloxacino en el tratamiento de IN^{20,21}. En ese sentido, la distribución pulmonar del LVX es superior a la del ciprofloxacino. La administración de 500 o 750 mg de LVX una vez al día permite alcanzar una concentración en el líquido de revestimiento epitelial y en macrófagos alveolares en estado de equilibrio obtenidos por lavado broncoalveolar superior a la alcanzada con 500 mg de ciprofloxacino administrados dos veces al día²². Se han propuesto como índices de eficacia de las fluoroquinolonas el cociente $C_{máx}/CMI$ y el AUC/CMI ^{20,23}. Se observó que cuando la ratio $C_{máx}/CIM$ era igual o superior a 10 se optimizaba la actividad bactericida del antibiótico y se prevenía la aparición de subpoblaciones de bacterias resistentes. Para infecciones por cocos grampositivos se requiere un AUC/CMI con un valor mínimo de 30-40, mientras que para bacterias gramne-

gativas y patógenos intracelulares el valor alcanzado debe ser superior a 100^{21,24}. Ambos antibióticos alcanzan dichos índices de eficacia para la mayoría de patógenos responsables de IN, incluidas cepas sensibles de *P. aeruginosa*. Todos estos argumentos justifican el empleo del LVX en el tratamiento de IN en pacientes críticos, en especial en infecciones respiratorias, que han sido las más frecuentemente tratadas con LVX en nuestra experiencia.

La mayoría de indicaciones del LVX para el tratamiento de IN se realizan en combinación con otros antibióticos, destacando su asociación con prácticamente todas las familias de antimicrobianos, que fueron diferentes en cada una de las infecciones tratadas. En algunos casos las combinaciones se indican para ampliar la cobertura frente a patógenos no cubiertos con LVX (glucopéptidos en el tratamiento de bacteriemias y anaerobicidas en infecciones posquirúrgicas), mientras que en otros casos las combinaciones tienen por objeto aumentar el poder bactericida, estableciendo asociaciones con actividad sinérgica o con mecanismos de acción complementarios.

La respuesta ha sido considerada satisfactoria en dos terceras partes de las prescripciones realizadas. Se han identificado diferentes variables relacionadas con respuesta no sa-

Efectos adversos	Dosis (gramos)						p valor
	0,5 g		1 g		Total		
	n	%	n	%	n	%	
	Efectos adversos probable o posiblemente relacionados con la administración de levofloxacin diferenciados según la dosis recibida						
Rash cutáneo							
No	94	100,0	161	99,4	255	99,6	0,445
Sí	0	0,0	1	0,6	1	0,4	
Aumento GOT/GPT							
No	92	97,9	159	98,1	251	98,0	0,878
Sí	2	2,1	3	1,9	5	2,0	
Alargamiento del QT							
No	94	100,0	162	100,0	256	100,0	–
Sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Trastornos del ritmo cardíaco							
No	94	100,0	161	99,4	255	99,6	0,445
Sí	0	0,0	1	0,6	1	0,4	
Fototoxicidad							
No	94	100,0	162	100,0	256	100,0	–
Sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Agitación psicomotriz							
No	94	100,0	160	98,8	254	99,2	0,279
Sí	0	0,0	2	1,2	2	0,8	
Shock anafiláctico							
No	94	100,0	162	100,0	256	100,0	–
Sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Diarreas							
No	92	97,9	154	95,1	246	96,1	0,263
Sí	2	2,1	8	4,9	10	3,9	
Trombocitosis							
No	93	98,9	156	96,3	249	97,3	0,212
Sí	1	1,1	6	3,7	7	2,7	
Náuseas y/o vómitos							
No	93	98,9	162	100,0	255	99,6	0,188
Sí	1	1,1	0	0,0	1	0,4	
Leucopenia							
No	94	100,0	162	100,0	256	100,0	–
Sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Flebitis							
No	94	100,0	162	100,0	256	100,0	–
Sí	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

%: porcentaje calculado respecto al total de pacientes valorables; GOT/GPT: relación transaminasas glutámico-oxalacéticas/transaminasas glutámico-pirúvicas; test de chi cuadrado.
 Nota: Un paciente pudo presentar más de un efecto adverso simultáneamente.

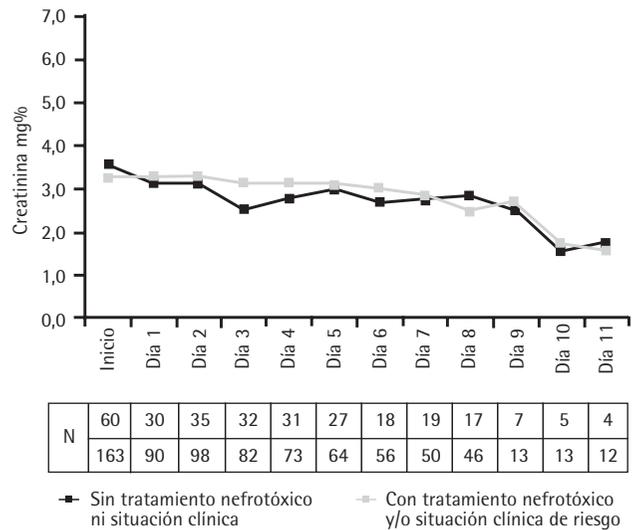


Figura 1 Evolución de la creatinina en los pacientes con función renal alterada tratados con levofloxacin dependiendo de la presencia o no de factores y/o tratamiento favorecedores de daño renal.

tisfactoria: a) aquellas que expresan la gravedad del paciente en el momento de su ingreso en UCI (APACHE II) y/o de la infección (*shock séptico*); b) aquellas que se relacionan con cambios en el tratamiento inicial instaurado por mala evolución clínica inicial, presencia de microorganismos no cubiertos con la terapia empírica inicial, aparición de resistencias durante el tratamiento o diagnóstico de otra infección distinta de la inicial; c) presencia de comorbilidades, como neoplasia sólida o hepatopatía grave, y d) desconocimiento de la etiología de la infección. De ese conjunto de factores tan sólo se puede intervenir para mejorar la respuesta en optimizar los tratamientos empíricos mediante la administración de coberturas más amplias y seguras y la aplicación de técnicas diagnósticas que permitan la identificación de los patógenos responsables de las infecciones lo antes posible.

Las tasas de fracaso clínico en el conjunto de pacientes tratados con LVX oscilan en torno al 20%; resultan mayores en infecciones posquirúrgicas y en bacteriemias en las que los patógenos responsables obligan a la administración simultánea de otros antibióticos. En la bibliografía médica se han publicado fallos terapéuticos, especialmente frente a infecciones por *S. pneumoniae*, por el desarrollo de resistencias durante el tratamiento con fluoroquinolonas, tanto con ciprofloxacino como con LVX²⁵. En nuestro estudio los casos de fallo por persistencia de los patógenos iniciales han sido escasos (en torno al 5%), al igual que la aparición de nuevos patógenos resistentes al LVX. La escasa tendencia a desarrollar resistencias por parte del LVX se ha puesto de manifiesto en un estudio de seguimiento de uso de este antibiótico en donde se demostró en los años 1999–2000 una tasa de resistencia nacional (EE. UU.) al LVX del 0,5% (intervalo regional:

0,1-1%) en patógenos respiratorios²⁶. Sin embargo, un estudio no randomizado realizado en pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* ha demostrado que la administración previa de LVX se asoció con el aislamiento de cepas de este microorganismo resistentes a floroquinolonas, por lo que no debería utilizarse este antibiótico en el tratamiento empírico de una neumonía nosocomial cuando existe el antecedente de su utilización previa reciente²⁷.

Las reacciones adversas relacionadas con el LVX han sido escasas y en ningún caso motivo de suspensión del tratamiento. Estos datos son coincidentes con un informe de farmacovigilancia realizado 3 años después de su comercialización en EE. UU. en el que no se identificaron efectos adversos graves inesperados que obligaran a modificar la ficha técnica del fármaco²⁸. Los efectos adversos observados en otro estudio observacional realizado en UCI españolas¹² afectaron al 12,5% de los pacientes, pero, al igual que en este estudio, son difíciles de atribuir a la utilización del LVX, ya que todos ellos recibían otros fármacos concomitantes y la mitad de ellos otros antibióticos. Aunque se han registrado más efectos adversos en los pacientes tratados con LVX a dosis de 0,5 g cada 12 h, podría ser debido a que en dicho subgrupo de pacientes el LVX se ha empleado en combinación con otros antibióticos. El impacto de la combinación de antibióticos fue mayor que la dosis elegida en la aparición de efectos adversos.

El LVX es una opción terapéutica que hay que tener en cuenta en pacientes con alteración de la función renal en el momento de iniciar un tratamiento antibiótico ya que se ha demostrado un escaso impacto en la función renal incluso en el subgrupo de pacientes con función renal alterada y utilización de otros fármacos nefrotóxicos.

Las limitaciones de este estudio se centran en su carácter retrospectivo y no comparativo, lo que resta valor a los datos de efectividad.

En resumen, el LVX es un antibiótico utilizado por los médicos intensivistas para el tratamiento de un conjunto de IN, preferentemente respiratorias. Se utiliza mayoritariamente de forma empírica a dosis de 0,5 g cada 12 h y en asociación con otros antimicrobianos, que varían para cada una de las infecciones tratadas. Los efectos adversos son escasos y es bien tolerado incluso en los pacientes con alteración de la función renal al inicio del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47:677-700.
- Hurst M, Lamb HM, Scott LJ, Figgitt DP. Levofloxacin: a review of use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2002;62:2127-67.
- Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998;30:397-404.
- File Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1965-72.
- Shah PM, Maesen FP, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:529-39.
- Tarshis GA, Miskin BM, Jones TM, Champlin J, Wingert KJ, Breen JD, et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double blind, multicenter, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2358-62.
- Klimberg IW, Cox II CE, Fowler CL, King W, Kim SS, Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology* 1998;51:610-5.
- Jones RN, Croco MA, Pfaller MA, Beach ML, Kugler KC, and SENTRY antimicrobial surveillance programs participants (the Americas). Antimicrobial activity evaluations of gatifloxacin, a new fluoroquinolone: contemporary pathogen results from a global antimicrobial resistance surveillance program (SENTRY, 1997). *Clin Microbiol Infect* 1999;5:540-6.
- Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L, Cavallero A. Levofloxacin and Ciprofloxacin *in vitro* activities against 4.003 clinical bacterial isolates collected in 24 Italian laboratories. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:816-9.
- Burgess DS, Hall RG, Hardin TC. *In vitro* evaluation of the activity of two doses of levofloxacin alone and in combination with other agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microb Infect Dis* 2003;46:131-7.
- Bonfiglio G, Cascone C, Azzarelli C, Cafiso V, Marchetti F, Stefani S. Levofloxacin *in vitro* activity and time-kill evaluation on *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:115-7.
- Álvarez Lerma F, Palomar M, Olaechea P, León C, Sánchez M, Bermejo B y Grupo de Estudio de Levofloxacin en UCI. Estudio observacional sobre el uso de levofloxacin en pacientes ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:216-22.
- Álvarez Lerma F, Palomar M, Olaechea P, León C, Sánchez M, Bermejo B y Grupo de Estudio de Levofloxacin en UCI. Levofloxacin en pacientes ingresados en UCI. Factores que influyen en la elección de la dosis y en su uso en terapia combinada. *Rev Esp Quimioter* 2004;17:57-63.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27-72.
- Álvarez Rocha L, Alos JI, Blanquer J, Álvarez-Lerma F, Garau J, Guerrero A, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. *Med Intensiva* 2005;29:21-62.

17. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9.682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:311-31.
18. Montanari MP, Mingoia M, Marchetti F, Varaldo PE. *In vitro* activity of levofloxacin against gram-positive bacteria. *Chemotherapy* 1999;45:411-7.
19. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Informe del año 2006.
20. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998;279:125-9.
21. Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rodtschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:669-83.
22. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest* 2001;119:1114-22.
23. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Shentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in serious ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.
24. Drusano GL, Jonson DE, Rosen M, Standifor HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:483-90.
25. Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005;41:118-21.
26. Thornsberry C, Sahn DF, Kelly LJ, Critchley IA, Jones ME, Evangelista A, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl. 1):4-17.
27. Paladino JA, Sunderlin JL, Forrest A, Schentag JJ. Characterization of the onset and consequences of pneumonia due to fluoroquinolone-susceptible or resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:457-63.
28. Khan JB. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in the US. *Chemotherapy* 2001;47(Suppl. 3):32-7.

GRUPO DE ESTUDIO DE LEVOFLOXACINO EN UCI

Los hospitales participantes en dicho Grupo figuran ordenados de acuerdo con el número de casos aportados al estudio:

Hospital General Carlos Haya, Málaga, 39 casos; Hospital Reina Sofía, Córdoba, 34 casos; Hospital General Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, 30 casos; Hospital Clínic (UVIR), Barcelona, 30 casos; Hospital Clínico Universitario, Valencia, 29 casos; Hospital Miguel Servet (UCI polivalente), Zaragoza, 20 casos; Hospital de Son Dureta, Palma de Mallorca, 19 casos; Hospital de Son Llätzer, Palma de Mallorca, 19 casos; Hospital General La Palma, 19 casos; Hospital Perpetuo Socorro, Alicante, 19 casos; Hospital Vall d'Hebron (Traumatología), Barcelona, 18 casos; Hospital Sagrat Cor, Barcelona, 17 casos; Hospital General Universitario, Alicante, 17 casos; Hospital Ciudad de Jaén, 17 casos; Hospital del Mar, Barcelona, 16 casos; Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, 16 casos; Hospital Virgen del Camino, Pamplona, 16 casos; Hospital General La Fe, Valencia, 16 casos; Hospital Clínic (AVI), Barcelona, 16 casos; Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, 15 casos; Hospital Clínico San Cecilio, Granada, 15 casos; Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves, Granada, 15 casos; Hospital Infanta Margarita, Caba (Córdoba), 15 casos; Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, 15 casos; Hospital Infanta Elena, Huelva, 15 casos; Hospital General de Almería, 15 casos; Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, 15 casos; Hospital San Pablo, Barcelona, 15 casos; Hospital Dos de Mayo, Barcelona, 15 casos; Hospital de Bellvitge, Hospitales de Llobregat (Barcelona), 15 casos; Clínica Teknon, Barcelona, 15 casos; Ciudad Hospital Santa María Nai, Ourense, 15 casos; Hospital Xeral Cies, Vigo (Ourense), 15 casos; Hospital General de Granollers (Barcelona), 15 casos; Hospital Verge de la Cinta, Tortosa (Tarragona), 15 casos; Hospital 12 de Octubre, Madrid, 15 casos; Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, 15 casos; Hospital García Orcoyen, Estella (Navarra), 15 casos; Hospital Sant Joan, Alicante, 15 casos; Hospital de Basurto, Bilbao, 15 casos; Hospital Luis Alcañiz, Xàtiva (Valencia), 15 casos; Hospital San Pedro de Alcántara, 15 casos; Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid), 15 casos; Hospital de Galdakao (Vizcaya), 14 casos; Clínica Universitaria, Pamplona, 14 casos; Centro Médico Delfos, Barcelona, 14 casos; Hospital Clínico de Santiago de Compostela (A Coruña), 14 casos; Hospital de la Cruz Roja, Hospitalet de Llobregat (Barcelona), 13 casos; Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres), 13 casos; Hospital Germans Trias, Badalona (Barcelona), 12 casos; Hospital Arquitecto Marcide, El Ferrol (A Coruña), 10 casos; Hospital Cristal Piñor, Ourense, 10 casos; Hospital de Terrecádenas, Almería, 10 casos; Hospital Puerta de Mar, Cádiz, 10 casos; Fundación Jiménez Díaz, Madrid, 10 casos; Hospital Morales Meseguer, Murcia, 10 casos; Hospital Virgen de la Cruz, Cuenca, 8 casos; Hospital de la Luz, Cuenca, 7 casos.