

6 **3** Editorial
La Sepsis,
un esfuerzo de todos

8 Actualidad
I Encuentro Multidisciplinar
de Sepsis en Palma de Mallorca

26 Tribuna
El papel de la
Microbiología en la Sepsis

30 Grupos de Trabajo
Grupo de Bacteriemia
y Sepsis 2013

Edita: Instituto LeBlu

06

infección *y vacunas*

Año 2 – Marzo 2013

Órgano Profesional de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)



Formación continuada

**Guía del
tratamiento
de la infección
por *S. aureus***

“
**Entrevista:
Prof. José Manuel
Bajo Arenas**

Presidente de la Federación de Asociaciones
Científico-Médicas Españolas (FACME)



Mesa Redonda

sepsis

Un síndrome DE GRAVEDAD TIEMPO-DEPENDIENTE

> Francisco Álvarez > Marcio Borges > Javier Candel > Carmen Fariñas > Ricard Ferrer > Agustín Julián > Rafael Zaragoza



Liderando el diagnóstico molecular

Automatización | Flexibilidad | Estandarización | Seguridad

PANEL DE SEPSIS

- Escherichia coli
- Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)
- Serratia marcescens
- Enterobacter (cloacae/aerog.)
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa
- Acinetobacter baumannii
- Stenotrophomona maltophilia
- Staphylococcus aureus
- CoNS
- Strep. pneumoniae
- Streptococcus spp.
- Enterococcus faecium
- Enterococcus faecalis
- Candida albicans
- Candida tropicalis
- Candida parapsilosis
- Candida glabrata
- Candida krusei
- Aspergillus fumigatus

INSTRUMENTACIÓN IVD

- COBAS AmpliPrep/
COBAS TaqMan DS**
- COBAS TaqMan 48**
- cobas s 201**
- LightCycler 2.0**
- cobas® 4800**
- cobas p 630**

BACTERIOLOGÍA

- MRSA
- M. Tuberculosis
- C. Trachomatis
- N. Gonorrhoeae
- C. Difficile*
- MRSA/SA*

VIROLOGÍA

- Carga viral HIV-1
- Carga viral HCV
- Carga viral HBV
- Carga viral CMV
- Carga viral EBV
- Detección HCV
- Detección HSV 1/2
- Detección VZV
- Genotipado HCV
- Genotipado HPV
- Screening HPV
- Detección HIV-1

CRIBADO | DONACIÓN DE SANGRE

- HCV
- HIV - 1 grupo M
- HIV - 1 grupo O
- HIV - 2
- HBV
- WNV
- Parvo B19
- Hepatitis A (HAV)

GENÓMICA

- Factor II
- Factor V
- Amplichip CYP 450

ONCOLOGÍA MOLECULAR

- Mutaciones del gen KRAS
- Mutaciones del gen EGFR
- Mutaciones del gen BRAF
- Mutaciones del gen PI3K*



Life needs answers

*Próximos lanzamientos



Órgano Oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia: Infección y Vacunas (SEQ)
Publicación bimestral/nº 6/Año II
Marzo 2013

Sociedad Española de Quimioterapia:
Infección y Vacunas (SEQ)
Hospital Universitario San Carlos
28040 Madrid
Telf.: 91 330 34 86
Fax: 91 330 34 78
rijyv@seq.es
www.seq.es



Edita
Sociedad Española de Quimioterapia:
Infección y Vacunas (SEQ)

Director
Prof. Juan J. Picazo

Consejo de Redacción
Prof. Juan J. Picazo
Prof. José Prieto
Prof. Emilio Bouza Santiago
Dr. José Barberán
Dr. Francisco Javier Candel
Dra. Paloma Merino
Javier López Iglesias
Ricardo Fernández
José M. Valdés

Coordinadora editorial
Dra. Paloma Merino

Junta Directiva SEQ
Prof. Juan J. Picazo
Prof. José Prieto Prieto
Prof. Emilio Bouza Santiago
Prof. Benito Regueiro García
Prof. José Ramón Azanza Perea
Dr. José Mensa Pueyo
Prof. Magdalena Campins Martí
Dr. Miguel Salavert Lletí
Dr. José Barberán López
Dr. Francisco Javier Candel González

Redacción, diseño y producción
Instituto LeBlu
redaccion@institutoblebu.com
www.institutoblebu.com

Publicidad
Instituto LeBlu
publicidad@institutoblebu.com

Depósito legal
M-16230-2012

SopORTE Válido
02-13-R-CM

Quedan hechos los depósitos que marca la ley. Se prohíbe la reproducción total o parcial del material gráfico y literario que incluye la revista, salvo por expresa autorización escrita.

Editorial

La Sepsis, principal causa de muerte en hospitales



Estimados amigos:

Las infecciones son en ocasiones la causa que directamente impide la curación del paciente afectado de cualquier otra patología y la sepsis grave es la principal causa de muerte en los hospitales. Se calcula que se producen uno o dos casos de sepsis grave por cada cien mil habitantes.

Por este motivo, sanitarios de diferentes especialidades están realizando un trabajo multidisciplinar para poder diagnosticar y tratar rápidamente la sepsis, una enfermedad donde cada minuto es vital. Gracias a estos protocolos se ha logrado reducir la mortalidad en los últimos seis años más del 40%.

El pasado mes de noviembre de 2012 tuvo lugar el I Encuentro Multidisciplinar de Sepsis, que se celebró en Palma de Mallorca, donde acudieron especialistas de más de 12 Sociedades Científicas. Uno de los puntos más importantes que se trataron fue el sufrimiento humano que supone esta patología y aumento de los costes hospitalarios. La precocidad en su diagnóstico y tratamiento reduce radicalmente estos efectos indeseables.

Para este fin, se está elaborando un proyecto conocido como "Código Sepsis", en el que se pretende poner en común los conocimientos de 12 sociedades científicas para poder coordinar el manejo de la Sepsis.

En este número de nuestra revista *Infección y Vacunas* os acercamos a este encuentro que tuvo lugar en Mallorca. También publicamos una mesa redonda en la que participan miembros destacados de "Código Sepsis" y también disponemos de la colaboración del profesor José Manuel Bajo Arenas, que nos ha contestado unas preguntas hablando de la colaboración de las diferentes sociedades científicas.

Esperamos que sea de vuestra utilidad.

Juan J. Picazo
Presidente de la Sociedad Española de Quimioterapia
Director de la revista de *Infección y Vacunas*



3 **Editorial.** *La Sepsis, principal causa de muerte en hospitales.* Prof. Juan J. Picazo.

6 **Noticias.** Toda la actualidad del sector sanitario español relacionado con la infectología, la inmunología y las terapias antimicrobianas.

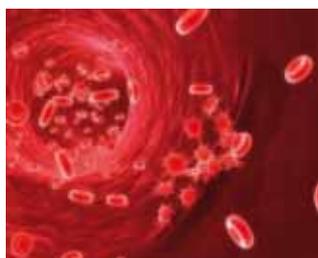


8 **Actualidad.** *El Encuentro Multidisciplinar de Sepsis en Palma de Mallorca.* Catorce sociedades científicas reclaman una estrategia única para diagnosticar la sepsis.

11 **Escenario.**

Cuando menos te lo esperas, salta la liebre. Casos reales relacionados con distintos agentes infecciosos desarrollados por el Dr. Javier Candel.

26 **Tribuna**
El papel de la Microbiología en la sepsis. Por el Dr. Alvaro Pascual.



30 **Grupos de trabajo.**
Grupo de Bacteriemia y Sepsis 2013.
Coordinador: Dr. Francisco Javier Candel. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

34 **Formación Continuada**
Guía de tratamiento de la infección por Staphylococcus aureus. Por el Dr. J. Barberán. Hospital Universitario Montepíncipe (Madrid).



12

Entrevista. **Prof. José Manuel Bajo Arenas.** Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Federación de Asociaciones Científico-Médicas Españolas.

“Una sociedad científica debería velar en todo momento por que la calidad de la medicina que se practica sea buena, a través de una adecuada formación de los profesionales sanitarios”.



16 **Mesa redonda.**

Sepsis. Un síndrome de alta gravedad tiempo-dependiente.

Participantes: Dr. Francisco Álvarez; Dr. Ricard Ferrer; Dr. Agustín Julián; Dr. Rafael Zaragoza; Dr. Marcio Borges y Dra. M^a Carmen Fariñas.

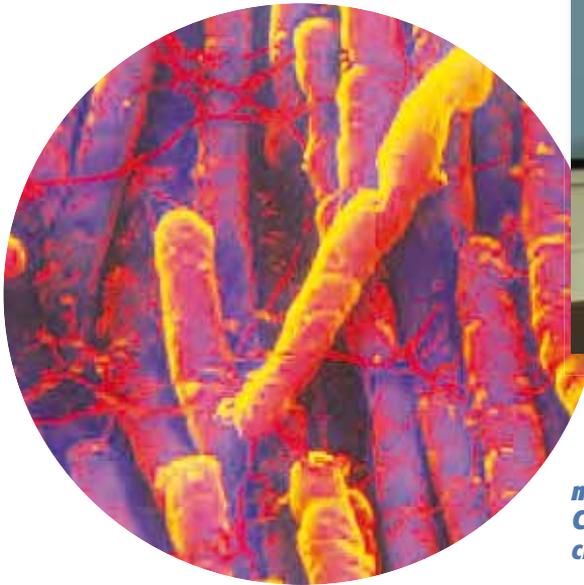
Moderador: Dr. Francisco Javier Candel.

La mortalidad hospitalaria depende del grado de severidad de la sepsis, de modo que en los pacientes con sepsis grave es de alrededor del 28%.





40 **Tribuna.** *Frente a la sepsis grave, ha llegado el momento de aplicar una respuesta organizada* Por el Dr. Francisco Álvarez Lerma. Hospital del Mar (Barcelona).



42 **Entrevista.** **Dr. Josep Mensa Pueyo.** Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clinic de Barcelona. *“Un nuevo tratamiento, Dificlir™, actúa contra la bacteria Clostridium difficile sin dañar la flora intestinal de los pacientes”.*

48 **Profesión**
“Reflexiones sobre Documentos de Consenso”. Por los profesores José Prieto y Juan J. Picazo.



50 **¿Sabías que...**
Los antimicrobianos de uso tópico son también antimicrobianos Por el Dr. José Prieto. Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

52 **El Día de...**
Día Mundial del Agua
El 22 de marzo se celebra el Día Mundial del Agua, un elemento imprescindible para la vida del ser humano y también fundamental para el control de las enfermedades infecciosas y de la sepsis.

54 **¿Qué hay de nuevo?**
Dr. José Prieto.
Resumen de actualidad bibliográfica sobre los distintos estudios que se llevan a cabo acerca de la enfermedad infecciosa, su prevención y control, a nivel internacional.

56 **Agenda.** Congresos, cursos...
Preocupa: ...*Acerca de la Sepsis.* Dra. Paloma Merino.



Por María del Carmen López Díaz

EL CONSUMO DE OMEGA-3 PUEDE AYUDAR A PREVENIR LA DEMENCIA

Un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Navarra ha destacado que el consumo de un complemento alimenticio rico en Omega-3 podría ayudar a prevenir la aparición de demencia.

Científicos del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de esta universidad han afirmado que “podría ser una medida preventiva de alta efectividad y aceptabilidad frente a la aparición o retraso de esta enfermedad en pacientes institucionalizados de edad avanzada con deterioro cognitivo leve”.

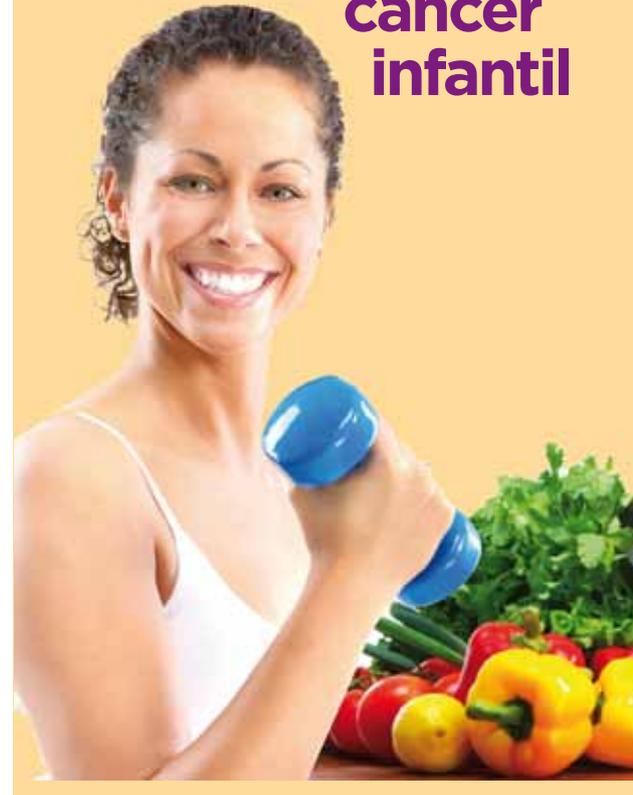
Para llevar a cabo la investigación, han seleccionado dos grupos: uno de intervención, al que se suministrará tres veces al día un suplemento alimenticio rico en ácidos grasos Omega-3; y un grupo control, al que se le administrará un placebo.

En ambos grupos se realizará una evaluación al inicio del estudio y otra al año, sobre su estado cognitivo y funcional, utilizando diversas escalas que permitan conocer si ha habido alguna mejora a lo largo de este período.

Referencia: *Diario Médico* (febrero 2013).



Influencia de la obesidad paterna en el riesgo de cáncer infantil



PRIMERA PRÓTESIS DE RODILLA REALIZADA EN EUROPA MEDIANTE LA TECNOLOGÍA ROBÓTICA APEX

La primera sustitución en Europa de prótesis de rodilla asistida por tecnología APEX se ha realizado en la Unidad de Rodilla del Hospital Valle de Hebrón. El sistema APEX posee una precisión del 98-99 por ciento, mejorando los ligamentos en la prótesis.

Según Jan Koenig, jefe de Prótesis de Rodilla y director de Cirugía Ortopédica Robótica y Asistida por Ordenador en el Hospital Universitario Winthrop, “en la cirugía de rodilla queremos asegurarnos de que cadera, rodilla y tobillo se alinean”.

Koenig ha añadido que “la precisión y la eficiencia son excelentes en deformidades grandes y pequeñas. Así la cirugía es más rápida y se obtiene siempre un buen resultado. También es

menos invasiva en el hueso, por lo que es más segura”.

Joan Minguell, adjunto de la Unidad de Rodilla del Valle de Hebrón, ha recalcado que la técnica está especialmente indicada para los casos más complicados. “Nuestra idea es hacer estudios aleatorizados para poder demostrar su beneficio”, anunció.

Koenig ha subrayado que es “un robot de tercera generación: hacemos primero la cirugía en el ordenador, antes de cortar el hueso. Una vez que el proceso es el adecuado, incorporamos el robot que nos lleva al punto de corte preciso. Posteriormente, validamos el área para asegurar que el corte ha sido correcto”.

Referencia: *Diario Médico* (febrero 2013).



Según un trabajo publicado en *BMC Medicine*, además de la influencia de la dieta y el peso materno, la obesidad paterna también tiene impacto en la salud del niño antes del nacimiento.

La hipometilación del gen que codifica IGF2 (factor de crecimiento insulínico tipo 2) en los recién nacidos se correlaciona con un aumento de riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida. Y se ha indicado que en los niños con padres varones obesos, se produce una reducción en la cantidad de ADN de la metilación de IGF2 en las células fetales aisladas en el cordón umbilical.

Catherine Hoyo, una de las autoras de este estudio del Duke University Hospital, en Reino Unido, ha indicado que “parece que la nutrición, el estilo de vida y el entorno de los padres tienen un efecto directo en la salud y desarrollo del niño”.



Referencia: *Diario Médico* (febrero 2013).

MAYOR PORCENTAJE DE FALLECIMIENTOS POR NEUMONÍA INFANTIL EN LOS PAÍSES EN DESARROLLO

Según los resultados del primer análisis sobre los ingresos hospitalarios por neumonía en menores de cinco años, que se publica en *The Lancet*, el 99 por ciento de los fallecimientos se producen en países en desarrollo. Este dato se debe fundamentalmente a que el 62 por ciento de los niños menores de cinco años con infecciones respiratorias agudas son tratados en hospitales, mientras que el 81 por ciento de las muertes infantiles no han recibido asistencia previa y ocurren fuera de los centros.



La infección es una de las principales causas de mortalidad infantil en todo el mundo pero especialmente en los países en desarrollo, tal y como ha mostrado el análisis impulsado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ha contado con la participación de investigadores del Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (Cresib) y del Centro de Investigación en Salud de Manhica (CISM) en Mozambique, entre otros.

Referencia: *Diario Médico* (enero 2013).



La obesidad y su influencia en el riesgo de padecer esclerosis múltiple

Según un estudio publicado en *Neurology*, la obesidad puede aumentar el riesgo de desarrollo de esclerosis múltiple en niños y chicas adolescentes.

Para el estudio, que fue llevado a cabo en la Academia Americana de Neurología, los investigadores identificaron 75 niños y adolescentes diagnosticados con esclerosis múltiple (EM) pediátrica entre los 2 y los 18 años de edad. Se obtuvo el índice de masa corporal (IMC) antes de que los síntomas se manifestaran. Los niños con EM fueron comparados con 913.097 niños que no padecían la enfermedad.

El estudio demostró que el riesgo de desarrollo de EM fue más de 1,5 veces mayor para aquellas chicas con sobrepeso, cerca de 1,8 veces mayor en las chicas con obesidad moderada y casi cuatro veces más alto en las que padecían obesidad extrema. Aunque, no se encontró la misma asociación para los chicos.

Referencia: *Diario Médico* (enero 2013).



I Encuentro Multidisciplinar de Sepsis en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca



14 sociedades científicas

reclaman una estrategia única para diagnosticar la sepsis



Dr. Emilio Bouza (Representante SEQ); Dr. Francisco Álvarez de Lerma (Representante SEMICYUC); Dr. Marcio Borges (Coordinador Código Sepsis España); Dr. Jesús Rodríguez Baño (Representante SEIMC); Dr. José Cuñat (Presidente SEMICYUC); Dr. Juan Picazo (Presidente SEQ); Dr. Rafael Zaragoza (Representante AEM); Dr. Luis Álvarez Rocha (Representante SEIMC) y Dr. Miguel Ángel Calleja (Representante SEFH).

El objetivo principal es “disminuir la mortalidad hospitalaria por sepsis grave, ya que esta es la principal causa de muerte en los hospitales españoles, para ello se diseña un plan nacional para su detección precoz y rápido inicio del tratamiento”, explica su coordinador, el doctor Mario Borges, responsable de la Unidad Multidisciplinar de Sepsis del Servicio de Medi-

na Intensiva del Hospital Son Llàtzer en Palma de Mallorca, donde se ha gestado la declaración.

“La sepsis grave es la principal causa de muerte en los hospitales españoles”

UN GRUPO DE 12 SOCIEDADES CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS Y DOS INTERNACIONALES HA FIRMADO UN MANIFIESTO EN EL QUE SOLICITA A LAS AUTORIDADES SANITARIAS LA CREACIÓN DE UNA ESTRATEGIA ÚNICA ESTATAL PARA DIAGNOSTICAR, MONITORIZAR Y TRATAR LA SEPSIS Y DENUNCIAN LA DISPARIDAD DE CRITERIOS EN CADA CENTRO.



Las sociedades científicas firmantes de esta declaración engloban desde pediatras hasta farmacéuticos, pasando por médicos de urgencias, intensivistas, internistas, infectólogos, anesthesiólogos, cirujanos o neumólogos. Todos pretenden conseguir la implantación del llamado "Código Sepsis", que incluya medidas para diagnosticar, monitorizar y tratar a estos enfermos de manera estructurada para reducir su mortalidad. Afecta alrededor de 1 ó 2 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al día, lo que supone en nuestro país más de 140.000 pacientes anuales, de los cuales hasta una tercera o cuarta parte pueden fallecer por este motivo.

“El objetivo principal es disminuir la mortalidad hospitalaria por sepsis grave, ya que esta es la principal causa de muerte en los hospitales españoles”

La sepsis es una respuesta inflamatoria generalizada ante una infección que puede causar la disfunción de varios órganos o sistemas. Se puede manifestar desde un simple resfriado hasta un fallo de los órganos vitales que desencadena la muerte en los peores casos. “La aproximación a la enfermedad de manera homogénea y multidisciplinaria han hecho posible reducir las estancias hospitalarias, el coste por paciente y la mortalidad”, explica el doctor Borges.



A su juicio, “la sepsis grave presenta una incidencia y una mortalidad hospitalaria más altas que otros procesos, como el infarto agudo, la insuficiencia cardiaca, el ictus, la bronquitis crónica, el sida o diferentes tipos de tumores”. La mortalidad hospitalaria depende del grado de severidad de la sepsis, de modo que en los pacientes con sepsis grave es de alrededor del 28%, y en el shock séptico llega hasta los 55%, añade. Además, sus estancias y costes hospitalarios son mayores que los de los ingresos a causa de un infarto de miocardio o un ictus. Se calcula que, en España, el coste medio de un episodio de sepsis grave supone para las arcas sanitarias alrededor de 28.000 euros.



Los episodios de infecciones que derivan en una sepsis grave se están incrementando en todo el mundo a causa de una mayor expectativa de vida, los tratamientos médicos y quirúrgicos más agresivos y el aumento del número de pacientes inmunodeprimidos.

“La generalización de la administración profiláctica de antibióticos en el parto ha reducido la sepsis neonatal de inicio temprano”

Sepsis en neonatos

En el caso de los neonatos, un estudio español publicado en la revista *Enfermedades Infeccio-*

sa y Microbiología Clínica demuestra que la generalización de la administración profiláctica de antibióticos en el parto ha reducido la sepsis neonatal de inicio temprano por estreptococo B, la principal bacteria que ocasiona la infección, y que “la mayor parte de los casos de sepsis neonatal de inicio temprano por estreptococo B son debidos a resultados de falsos negativos”. Otra investigación publicada este mes en la revista *Chinese journal of pediatrics* concluyó que “el énfasis en el *screening* y en el registro de los factores de riesgo perinatales, así como fortalecer la vigilancia de los neonatos en el departamento de obstetricia, podría mejorar la precisión del diagnóstico precoz de la sepsis neonatal de inicio temprano”.

Hace pocos meses tuvo lugar el I Encuentro Multidisciplinar de Sepsis en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca, en el que más de 270 especialistas nacionales e internacionales debatieron sobre la incidencia de la septicemia, su impacto sobre la mortalidad, las distintas medidas terapéuticas y las experiencias clínicas sobre su gestión y análisis de sus costes. Este centro dispone desde el año 2006 de un protocolo de gestión integral de la sepsis grave y el choque séptico para pacientes adultos en el que trabajan de manera coordinada médicos intensivistas, de urgencias, internistas, microbiólogos, neumólogos, anestesiólogos, cirujanos y farmacéuticos. Este protocolo ha permitido disminuir la mortalidad hospitalaria por sepsis grave y shock séptico del 29% al 15% en seis años; y, en concreto, el índice de mortalidad de los pacientes ingresados en la UCI sobre la cifra total de defunciones ha pasado del 17,3% al 7,9% entre 2006 y 2011.

Para más información:

Carlos Mateos/Rocío Jiménez. COM SALUD

Tels.: 91 223 66 78 / 685 53 68 16



Los casitos de Don Javier

Cuando menos te lo esperas... ¡salta la liebre!

El otro día atendimos a un paciente en el hospital que puso a prueba la capacidad y la diligencia de todos; pudo salir muy mal, pero salió bien. Me acababa de incorporar de una lesión deportiva y a los dos días tuve guardia. Sería media tarde de esos días de sol y frío propios del mes de febrero, cuando llamaron al “busca” desde urgencias. Baje con la ilusión del que lleva tiempo sin ver enfermos. Abajo estaba mi compañero Javier, gran entusiasta de la fisiopatología que acababa de sacar a un paciente de una parada cardíaca. Cuando me vio, se alegró y se dispuso a contarme nuestro “enfermo problema”.

Se trataba de un paciente de 70 años, natural de Madrid, que vivía en una residencia asistida y que había sido traído desde ésta por un cuadro de fiebre y desconexión con el medio. En el interrogatorio a la familia, tan solo referían varios episodios diarreicos (como unos 5) en las 24-48 horas anteriores. En la exploración física, tumultuosa, pues estaba muy inestable, el paciente presentaba signos de sepsis (taquicardia, taquipnea, 38'3° C) con una tensión de 90/50 mmHg. La auscultación cardiopulmonar era anodina, con algunos *roncus* aislados. La exploración abdominal era normal y no presentaba alteraciones en miembros ni lesiones dermatológicas. La analítica practicada durante las primeras instancias en la urgencia (antes de la parada cardíaca) estaba alterada. Si bien el recuento leucocitario era normal, con una escasa leucopenia y linfopenia, una hemoglobina de 11 gr y unas plaquetas de 190.000/mm³, la bioquímica presentaba alteraciones significativas: el lactato era de 4 mmol/l, el pH era de 7.1; la PCR de 28 mg/L; el sodio plasmático era de 119 meq/l, la CPK de 50000 UI con una MB y una troponina normales. Había hipertransaminasemia (GPT 350 UI/l y GOT 400 UI/l) y datos de necrosis tubular aguda con una creatinina de 5 mg/dl, una urea de 130 mg/dl y un sedimento sin bacterias ni leucocitos, con un sodio de 30 meq/l. La radiografía de tórax practicada en urgencias no presentaba infiltrados, ni derrame y la silueta cardíaca era normal. La punción lumbar practicada justo antes de que hiciese la parada cardíaca era también normal en características licuorales citobioquímicas.

A mi llegada, el paciente ya estaba sondado e intubado; se le había iniciado fluidoterapia y una combinación de ceftriaxona y dindamicina, y le estaban preparando para subirlo a la UCI a completar estudio y tratamiento. Mientras sufríamos esos minutos eternos que tardaba el ascensor en subir el paciente a la UCI, considere la gravedad del cuadro, el entorno epidemiológico y los resultados de los estudios complementarios de que disponíamos; le planteé al residente de intensivos un cambio en el esquema antimicrobiano y que realizase una prueba rápida que posteriormente fue diagnosticada en este proceso.



Francisco Javier Candel González

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

¿En qué había podido pensar nuestro joven doctor?, ¿Qué esquema planteó al intensivista?, ¿Qué estudio complementario solicitó?

Solución

Cuando ingresó el paciente en la UCI, se le extrajeron muestras para cultivo de sangre, orina y broncoaspirado, y se le cambió el tratamiento antibiótico a meropenem y levofloxacino según indicaciones mías. Como la radiografía de la urgencia no presentaba mayores alteraciones se decidió no repetir hasta pasadas unas horas, la ecografía abdominal practicada ya en la UCI era normal. Se conectó al paciente al respirador y se continuó con fluidoterapia y durante los primeros 4 días se le practicó hemofiltración venovenosa continua.

Como el paciente había tenido cuadro confusional, hiponatremia, hipertransaminasemia, fiebre, diarrea y fracaso renal, aunque la raddomiolisis pudiera haber sido producida por la caída en la residencia o por la resucitación en el cuarto de la parada, y haber influido en la misma insuficiencia renal, le solicité a la enfermera una pequeña alícuota de orina con la que practicar una prueba de antigenuria que dio un resultado positivo para *Legionella pneumophila*. Ha-

bitualmente suele existir un antecedente epidemiológico más evidente que apunte a esta orientación diagnóstica pero, en ocasiones, ancianos institucionalizados pueden presentar este tipo de infección respiratoria de característico componente extrapulmonar, y esta prueba rutinaria puede orientar el diagnóstico. En la Rx practicada a las 4 horas presentaba un infiltrado pulmonar alveolointerstitial, bilateral en el que era difícil diferenciar qué porciones obedecían a neumonía o a distress. A los tres días, en un mini-BAL se volvió a identificar ADN de *Legionella pneumophila* por PCR. A los 7 días el paciente pudo ser extubado y a los 10 días pasó a planta de medicina donde permaneció ingresado casi un mes hasta conseguir el alta médica con mejoría de gran parte de su disfunción orgánica. Se dio parte a salud Pública para búsqueda de otros casos de legionelosis en la residencia de ancianos asistidos, no encontrando ninguno, así como para implementar chequeos ambientales, de canalización de aguas del centro, buscando reservorios de *Legionella sp.*

Prof. José Manuel Bajo Arenas

Catedrático de Obstetricia y Ginecología (UAM)
Jefe del Servicio del Hospital Universitario Santa Cristina (Madrid)
Presidente de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas

Uno de los objetivos de FACME es crear grupos de trabajo multidisciplinarios que realicen guías clínicas de utilidad para varias especialidades sanitarias implicadas”



El catedrático de Obstetricia y Ginecología, José Manuel Bajo Arenas, nos ha concedido esta entrevista exclusiva para este número de la revista *Infección y Vacunas* en donde nos revela la misión, función y actividades de las sociedades médicas en general y de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) que él preside en particular.

Dr. Bajo Arenas ¿Cuántas sociedades médicas hay en nuestro país?

Obviamente existen muchas, pero en la federación contamos con 41 sociedades científico-médicas. Hay que tener en cuenta que FACME es muy selectiva y sólo admite como socios a aquellas sociedades que tienen programa oficial de formación de posgrado; es decir, aquellas que tienen formación MIR y por tanto comisiones nacionales de la especialidad (CNE).

¿Se podría decir que existen demasiadas sociedades, entre las nacionales, las autonómicas, etcétera?

Desde luego existen demasiadas, pero sociedades que tengan representatividad y que ejerzan su papel de liderazgo dentro de sus especialidades son menos.



“Una sociedad científica debería velar en todo momento por que la calidad de la medicina que se practica sea buena a través de una adecuada formación de los profesionales, dictando protocolos, elaborando guías de actuación clínica y promoviendo cursos de formación”

EL PROFESOR JOSÉ MANUEL BAJO ARENAS, NATURAL DE UBRIQUE (CÁDIZ), ES CATEDRÁTICO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (UAM) DESDE 2001; JEFE DE SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTA CRISTINA (MADRID) Y ADEMÁS ES ACTUALMENTE EL PRESIDENTE DE LA FEDERACIÓN DE ASOCIACIONES CIENTÍFICO MÉDICAS ESPAÑOLAS (FACME).

¿Qué actividades o misiones específicas tiene FACME en la actualidad para apoyar a sus diferentes asociados?

FACME tiene hoy día distintas misiones específicas que podríamos enumerar, como por ejemplo:

- Intervenir cerca de los organismos pertinentes en la enseñanza de la medicina, a todos sus niveles, con el fin de facilitar la participación de las sociedades científicas en el logro de una adecuada formación en la Medicina y sus especialidades.
- Servir de instrumento para que las diferentes sociedades puedan coordinarse entre sí, para la realización de actividades comunes.
- Intervenir ante los organismos pertinentes responsables de la educación, planificación y gestión sanitarias, con el fin de colaborar en garantizar el derecho constitucional a la protección de la salud de todos los ciudadanos sin discriminaciones.
- Colaborar en el mantenimiento del principio de que en la constitución y resolución de los procedimientos de selección de personal facultativo de las especialidades prevalezcan criterios de independencia y de adecuada cualificación médica.
- Representar ante las diferentes entidades públicas o privadas a las sociedades federadas, en aquellos campos comunes y que superen el ámbito de una única especialidad médica.
- Representar a nivel internacional, y de una manera especial en el marco de la Unión Europea, a las sociedades científicas en aquellos temas que superen el campo estricto de una única especialidad.
- Crear comisiones relacionadas con materias específicas para el mejor cumplimiento de los fines de la federación.
- Velar por el interés de las distintas sociedades federadas colaborando con los organismos públicos o privados, competentes en la materia, para establecer los requerimientos mínimos en la asistencia médica.



“

Creemos que el “Código Sepsis” elaborado por varias sociedades científicas debe ser el ejemplo a seguir en el futuro”

¿Cuál es, en su opinión, la función de una sociedad científica?

Globalmente diría que sería velar en todo momento por que la calidad de la medicina que se practica sea buena a través de una adecuada formación de los profesionales, dictando protocolos, elaborando guías de actuación clínica, llevando a cabo cursos de formación, etcétera.

En un momento en donde las últimas noticias médicas, los resultados de los estudios, y los avances científicos llegan a gran velocidad, es más necesaria que nunca la coordinación entre las diferentes sociedades científicas ¿Cómo se articula esta interrelación?

Como he expresado anteriormente, es uno de los objetivos de FACME crear grupos de trabajo multidisciplinarios que realicen distintas guías clínicas que sirvan para varias especialidades implicadas en ese mismo tema.

¿Cómo cree en su opinión que debe evolucionar la sanidad en nuestro país? En el manifiesto de FACME

Creemos que el modelo que tenemos en la actualidad es bueno pero que precisa ajustes para evitar bolsas de ineficiencia. Por lo tanto, más que por un cambio radical FACME aboga por una transformación, dando una especial importancia a la gestión clínica llevada a cabo por los profesionales

comprometidos con la correcta administración de los recursos.

En el caso de las enfermedades infecciosas, que son una patología que está relacionada con muchas otras especialidades ¿cree que existe una buena relación entre los profesionales de las enfermedades infecciosas y el resto de las especialidades?

Efectivamente, las enfermedades infecciosas son una temática transversal que afecta a múltiples especialidades y en la que por tanto la coordinación debe ser fundamental. Nosotros la intentamos propiciar y buena prueba de ello es el “Código Sepsis” que esta siendo elaborado por varias sociedades científicas y que creemos debe ser el ejemplo a seguir en el futuro.





ESINRC-0001 (Mayo 2011)

AstraZeneca es una compañía biofarmacéutica global, nuestras actividades influyen en la vida de muchas personas

Para pacientes y médicos, trabajamos para proporcionar medicamentos para algunas de las enfermedades más extendidas en todo el mundo.

Para las autoridades sanitarias, nos esforzamos día a día para que nuestros medicamentos ofrezcan un valor real.

Para nuestros empleados, creamos una cultura en la que se sientan recompensados por su aportación.

Para toda la comunidad, queremos que nos valoren por la contribución que nuestros medicamentos hacen a la sociedad y trabajamos por mantener su confianza por el modo en que hacemos las cosas.

Colaboramos estrechamente con todos estos grupos para alcanzar la perspectiva necesaria que nos ayude a descubrir nuevos medicamentos que marquen la diferencia para los pacientes en su lucha contra la enfermedad y que añadan valor a la sociedad.

sepsis

Un síndrome de alta gravedad tiempo-dependiente

La sepsis es una respuesta inflamatoria generalizada ante una infección que puede causar la disfunción de varios órganos o sistemas. La mortalidad hospitalaria depende del grado de severidad de esta, de modo que en los pacientes con sepsis grave es de alrededor del 28%, y en el caso del shock séptico llega hasta el 55%.

Francisco Javier Candel González (JC). La incidencia de sepsis grave varía según los estudios y la población estudiada, en España se ha reportado una incidencia de sepsis grave de 104

-140 casos por 100.000 habitantes y año, y una incidencia de shock séptico de 31 casos por 100.000 habitantes y año. Esto supondría que cada año hay en España alrededor de 50.000 casos de sepsis grave. Muchas son las razones que llevan a este problema: el aumento de la edad de la población, el incremento en la sobrevida de pacientes pluripatológicos, el mayor porcentaje de pacientes inmunodeprimidos, el mayor empleo de tratamientos quimioterápicos, o las cirugías más agresivas. Respecto a la mortalidad, en España hay unos 17.000 fallecimientos anuales por sepsis y atendiendo a aspectos económicos, el coste medio de un episodio de sepsis grave oscila en torno a 28 mil euros.



El Dr. Javier Candel moderó la mesa sobre Sepsis.

Participantes

- > **Francisco Álvarez Lerma.** Jefe de Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
- > **Ricard Ferrer Roca.** Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Mutua de Tarrassa. Barcelona. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
- > **Agustín Julián Jiménez.** Secretario Científico de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Médico Adjunto del Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario de Toledo.
- > **Rafael Zaragoza Crespo.** Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Coordinador Programa Interdisciplinar de Atención Precoz de la sepsis grave. Secretario Grupo de Estudio de la Infección en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (SEIMC).
- > **Marcio Borges Sa.** Jefe de la Unidad Clínica Multidisciplinar de Sepsis. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. Coordinador del Código Sepsis Nacional.
- > **M^a Carmen Fariñas Álvarez.** Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Prof. Titular de Medicina. Universidad de Cantabria. Vocal de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Moderador

- > **Francisco Javier Candel González.** Médico Adjunto del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Secretario de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).

Es tal la necesidad de concienciación social, política y sanitaria sobre un proceso tan potencialmente dañino, que numerosas sociedades científicas han iniciado desde hace más de 10 años campañas de

sensibilización para su detección y abordaje precoces. Así nacieron desde 2002 la *International Survival Sepsis Campaign*, y en el contexto nacional la Campaña Edusepsis. Recientemente ha comenzado



Grupo trabajo Código Sepsis.

Francisco Álvarez: “También contribuyen a una optimización del manejo de los pacientes sépticos los responsables de la dirección de los hospitales cuando facilitan la formación del personal sanitario en este campo”

una iniciativa, en la que participan unas 15 sociedades científicas, denominada el “Código Sepsis”, que tiene por objetivo crear una plataforma dinámica multidisciplinar para implementar mejoras asistenciales, educacionales, investigadoras y organizativas en el manejo de la sepsis grave y shock séptico en España, con la intención de disminuir la mortalidad y optimizar los costes relacionados con este proceso clínico.

¿Qué estamentos están implicados en el manejo de la sepsis?

Francisco Álvarez Lerma (FA). Los pacientes con infecciones asociadas a sepsis grave o shock séptico pueden identificarse en cualquiera de los niveles asistenciales sanitarios. En su diagnóstico y tratamiento intervienen diferentes estamentos sanitarios y numerosos especialistas. Cualquier proyecto que se diseñe para optimizar el manejo de la sepsis grave debe de tener en cuenta esta característica multidisciplinar. Los médicos de familia que acuden al domicilio de los pacientes o aquellos que los visitan en los centros de atención primaria



Dr. Álvarez Lerma.

constituyen el primer nivel de detección de estos pacientes de riesgo. El personal sanitario que trabaja en los servicios de urgencia de los distintos centros hospitalarios participa activamente en la aplicación precoz de las medidas de monitorización y de tratamiento inicial, siguiendo protocolos propios o protocolos propuestos por diferentes sociedades científicas. En esta fase adquieren una importancia especial aquellos especialistas que participan en la identificación de los patógenos responsables de la infección, como son los microbiólogos, los especialistas que colaboran en el diagnóstico por imagen, como los radiólogos, y aquellos que intervienen de forma activa para controlar el foco, como son los cirujanos, urólogos y otros especialistas interencionistas.

Finalmente, cuando la evolución de la sepsis se acompaña de fracaso de algún órgano o sistema los pacientes son tratados por los médicos intensivistas en los servicios de medicina intensiva, en donde son monitorizados de forma estricta (función cardiovascular, respiratoria, metabólica...) y en donde reciben tratamiento para sustituir los órganos dañados.

En cualquiera de las etapas por las que pasa un paciente con sepsis grave precisa de los cuidados del personal de enfermería tanto para detección precoz de complicaciones como para la aplicación de las medidas de control y tratamiento prescritas. Su participación en proceso asistencial es básica, especialmente cuando la sepsis grave se desarrolla en un paciente hospitalizado ya sea por progresión de una infección comunitaria previa o por la aparición de un nuevo proceso infeccioso relacionado con la atención sanitaria (bacteriemia relacionada con ca-

Ricard Ferrer: “Para rebajar los costes de la sepsis, la clave sería mejorar la identificación precoz, la atención inicial y el tratamiento avanzado”

téter vascular, neumonía nosocomial o infección de herida quirúrgica). La detección precoz de pacientes con sepsis grave en las salas de hospitalización se realiza mayoritariamente por enfermería. Finalmente, también contribuyen a una optimización del manejo de los pacientes sépticos los responsables de la dirección de los hospitales (directores médicos y gerentes) cuando facilitan y estimulan la formación del personal sanitario en este campo o la creación de estructuras funcionales multidisciplinarias para el manejo de los pacientes sépticos (creación del “Código Sepsis” en los hospitales).

¿Qué papel tienen las sociedades científicas y la Administración en el manejo de la sepsis?

FA. La intervención de las diferentes estructuras de la Administración Sanitaria, ya sea a nivel nacional o a nivel de las comunidades autónomas, es esencial para la extensión y aplicación de los procesos de mejora, como sería en este caso el manejo de la sepsis grave. Así se ha demostrado su importancia cuando se han definido otros códigos a nivel nacional o cuando se han propuesto proyectos de seguridad en el entorno de pacientes críticos (bacteriemia zero o neumonía zero). La identificación de unos objetivos y el compromiso de los distintos órganos directivos sanitarios en su cumplimiento (mediante contratos de colaboración ligados a la transferencia de recursos económicos) se han demostrado eficientes para el desarrollo de proyectos de mejora a nivel sanitario. La participación en este modelo de las sociedades científicas adquiere un valor extraordinario. Ellas, como sociedades que aglutinan a los profesionales expertos en los diferentes campos de la medicina, son las responsables de proporcionar los asesores capaces de diseñar los contenidos de las intervenciones, organizar la formación en los hospitales, definir los objetivos a cumplir, identificar marcadores de evolución de los procesos de mejora y finalmente participar en el control de su cumplimiento. En estos momentos, las sociedades científicas tanto a nivel mundial como a nivel nacional han iniciado o propuesto campañas basadas en una intervención organizada para disminuir la mortalidad relacionada con la sepsis en más de un 25%. En nuestro país, la propuesta de crear un “Código Sepsis” que llegue a



Dr. Ricard Ferrer Roca.

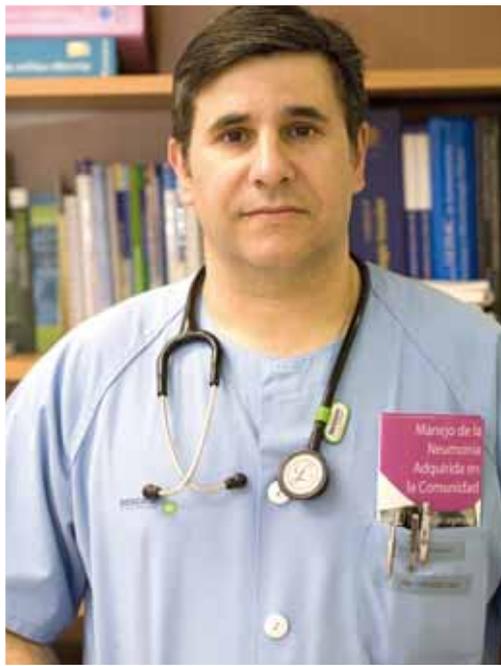
todos los niveles de asistencia sanitaria puede ser el camino para mejorar y optimizar la asistencia a la población con problemas de infección grave.

¿Cuál es el coste de la sepsis?

Ricard Ferrer Roca (RF). Debido a su alta incidencia, su elevada mortalidad y morbilidad, la sepsis grave tiene un importante impacto en el sistema sanitario. En general, el tratamiento de la sepsis grave y del shock séptico consiste en medidas dirigidas contra el proceso infeccioso (antibacterianos, eliminación quirúrgica del foco infeccioso), en combinación con medidas de soporte vital (estabilización hemodinámica, apoyo circulatorio y orgá-



Dr. Javier Candel.



Dr. Agustín Julián.

Agustín Julián: “Sólo con la detección precoz de la sepsis seremos capaces de reducir la mortalidad al activar al “equipo sepsis” e iniciar el dispositivo asistencial oportuno”

nico) y el tratamiento específico contra la respuesta inflamatoria frente a la sepsis. La combinación de las terapias de alta complejidad requiere el tratamiento en una UCI con estructura adecuada, que permita la estrecha supervisión por medio de un equipo competente, el empleo de métodos y protocolos de tratamiento críticos y la disponibilidad de tecnología sofisticada para la evaluación continua y el apoyo orgánico. Los costes médicos directos relacionados con la sepsis son primariamente los costes hospitalarios y estos son diferentes para cada sistema sanitario. Mientras que en Alemania supone un coste de 250.000 a 500.000 euros por episodio de sepsis, y en Estados Unidos es de 31.000 euros, en España, según el estudio de Suarez y colaboradores en *Intensive Care Medicine*, se gastan entre 17.000 y 19.000 euros por episodio. Aunque la mayor parte del gasto se relaciona con el coste de la estancia hospitalaria (la cama en UCI alrededor de 1.200 euros/día y una habitación convencional en torno a 200/300 euros/día), la explicación a estas diferencias de costes entre sistemas sanitarios probablemente se encuentra en la eficiencia del sistema sanitario español y en los salarios de nuestros profesionales, proporcionalmente más bajos respecto a Europa o a Estados Unidos. Además, los supervivientes a una sepsis sufren una serie de con-

secuencias como debilidad neuromuscular, dolor crónico, estrés postraumático, deterioro cognitivo y depresión, lo que supone un importante coste social no cuantificado en bajas laborales, rehabilitación, etcétera.

Para rebajar los costes, la clave sería mejorar la identificación precoz, la atención inicial y el tratamiento avanzado, lo que reduciría la estancia hospitalaria y probablemente la posible aparición de resistencia a los antibióticos debido a una menor exposición a los mismos. Durante el estudio Edusepsis se realizó una intervención múltiple dirigida a mejorar la identificación y el tratamiento de la sepsis y demostró ser claramente coste-efectiva, por lo que creo que esta es una línea de actuación importante.

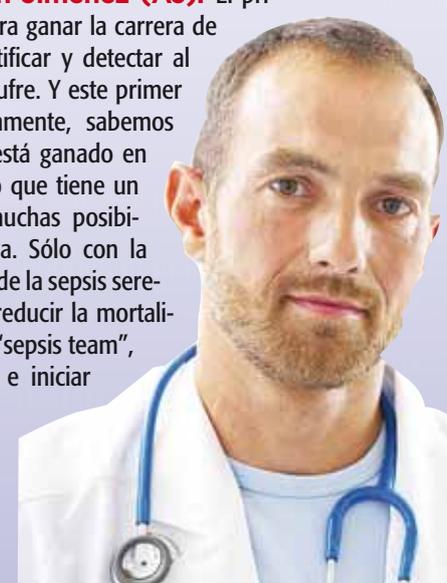
¿Cómo afecta la sepsis al paciente?

RF. Los pacientes que superan una sepsis grave siguen teniendo un riesgo elevado de muerte hasta dos años después del episodio. Además, la calidad de vida se mantiene por debajo de la media hasta un año y medio después del episodio. Las diferentes disfunciones orgánicas que presenta el paciente durante el episodio de sepsis tienen un importante impacto a largo plazo, especialmente la disfunción respiratoria y la disfunción renal. Las principales secuelas de la sepsis incluyen la debilidad neuromuscular, dolor crónico, estrés postraumático, deterioro cognitivo y depresión.

Los estudios de investigación sobre nuevos fármacos ó tecnologías a utilizar en pacientes con sepsis grave, deberían valorar morbilidad y mortalidad a corto, medio y largo plazo, y no limitándose a resultados a los 28 días. Además, deberían realizar evaluaciones de la calidad de vida, también a largo plazo.

¿Cómo influye en el pronóstico una detección precoz de la sepsis?

Agustín Julián Jiménez (AJ). El primer paso vital para ganar la carrera de la sepsis es identificar y detectar al paciente que la sufre. Y este primer reto, desgraciadamente, sabemos que no sólo no está ganado en la actualidad sino que tiene un gran campo y muchas posibilidades de mejora. Sólo con la detección precoz de la sepsis seremos capaces de reducir la mortalidad, al activar al “sepsis team”, o equipo sepsis, e iniciar



el dispositivo asistencial oportuno, conocido en la mayoría de centros de nuestro país como "Código Sepsis". Cuando el paciente presenta una sepsis grave, la mortalidad del mismo, al ingreso o a los 30 días, podría llegar al 20-30 por ciento y cuando presenta un shock séptico no es infrecuente que supere el 50% de los casos. Detectar por tanto con premura este proceso clínico para activar las medidas terapéuticas es el primer eslabón imprescindible de esta cadena asistencial, paradigma de enfermedad tiempo-dependiente, y que condicionará tanto la evolución como el pronóstico vital del paciente. Y si aparentemente es tan evidente, deberíamos preguntarnos: ¿por qué falla la identificación del paciente con sepsis o se demora de manera injustificada? Por un lado, hay que decir que muchas veces no es tarea fácil para el clínico, ya que si bien la definición de sepsis es sencilla (presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), con al menos dos de los cuatro criterios clásicos, en un paciente con infección) su reconocimiento puede ser problemático en fases muy precoces de la infección, en enfermos inmunodeprimidos, en ancianos... además, los cuatro signos de SRIS aunque son muy sensibles son poco específicos y muy comunes en otras situaciones inflamatorias no infecciosas. Pero por otro lado hemos comprobado, a pesar de todos los esfuerzos formativos y organizativos a nivel internacional, nacional y local, que sólo el 40-50% de los pacientes que cumplen criterios de sepsis, el 60-70% de las sepsis graves y aproximadamente el 80% de los shock sépticos son reconocidos y diagnosticados como tal por los médicos que atienden a los pacientes en los servicios de urgencias. De ahí la necesidad e importancia de sensibilizar en todos los hospitales y dispositivos locales para lograr la creación de un protocolo o guía capaz de automatizar la detección y asistencia de la sepsis desde el primer contacto o clasificación del paciente, desde el mismo triaje, que active al equipo de sepsis ya en los primeros minutos y posibilite aplicar precozmente "los paquetes de medidas" desde la primera hora de estancia del paciente en el hospital. En este sentido, y aunque hay que reconocer que se ha avanzado bastante en concienciación y en organización, todavía existen trabas locales en muchos centros donde a la sepsis grave y el shock séptico no se le concede la prioridad que sí tienen la cardiopatía isquémica aguda ("Código IAM") o el accidente cerebrovascular agudo ("Código ICTUS"), por ejemplo, con igual o menor mortalidad global.

No existe ningún argumento lógico, científico ni de ges-



Dr. Rafael Zaragoza.

ción que no apoye la creación en un área de salud o en un centro hospitalario de un equipo multidisciplinar "Código Sepsis". Todas las experiencias llevadas a cabo han mostrado resultados beneficiosos para los pacientes y para el sistema. En nuestro caso, el Área de Salud de Toledo, ampliamos desde el año 2011 el protocolo asistencial integrado del paciente con sepsis grave y shock séptico a la atención extrahospitalaria a cargo de las UME (unidades móviles de emergencias) y el "Código Sepsis" pasó a ser del Área de Salud en vez del propio Complejo Hospitalario de Toledo. Desde entonces, podemos afirmar que se ha conseguido mejorar la detección, la precocidad de instauración de las medidas, la coordinación entre los distintos servicios asistenciales y la morbilidad de estos pacientes. Sin duda, la implantación de un protocolo "Código Sepsis" supone un paso adelante en la calidad asistencial y seguridad del paciente que todo centro debería de dar, no como una simple recomendación, si no como una necesidad incuestionable.

¿Tiene importancia la administración precoz del antibiótico en el tratamiento de la sepsis grave?

Rafael Zaragoza Crespo (RZ). Las únicas dos medidas que hasta el momento han demostrado un papel beneficioso en el tratamiento de los enfermos con sepsis severa y shock séptico son la fluidoterapia agresiva dirigida por objetivos precoz y la administración de antibioterapia de una forma adecuada y también precoz.

Si bien es ampliamente reconocido, desde hace ya más de dos décadas, que una terapia inadecuada empírica antibiótica al inicio de los síntomas, en especial en los enfermos con Shock séptico, conlle-

Rafael Zaragoza: "El estudio español EDUSEPSIS demostró la importancia que puede tener una campaña educativa generalizada hospitalaria en el ámbito de la sepsis"



Marcio Borges:
“Debemos concienciar a todos los estamentos sanitarios y a la sociedad civil de la importancia de la sepsis y sus consecuencias como un problema de salud pública”

va un claro aumento de la mortalidad, no es hasta ya iniciado el siglo XXI cuando se demuestra que no sólo que el tratamiento antibiótico sea adecuado importa sino también su precocidad. Así, en un estudio publicado por Kumar en el año 2006 realizado con 2.154 pacientes en shock séptico, se demostró que el “tiempo es oro” e importa, objetivándose una menor mortalidad al recibirse tratamiento dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas, en este caso la hipotensión, elevándose la tasa de mortalidad un 7,6% por hora transcurrida desde el inicio de los síntomas. El tiempo medio de inicio del tratamiento fue de 6 horas.

El estudio EDUSEPSIS realizado en nuestro país demostró la importancia que puede tener una campaña educativa generalizada hospitalaria en el ámbito de la sepsis aplicando una serie de medidas incluidas en unos paquetes de actuación protocolizados por horas, documentando una clara disminución en la mortalidad asociada a una mayor frecuencia de cumplimiento en la fase poseducacional de dichas medidas. En una segunda publicación, el tratamiento antibiótico administrado en la primera hora tuvo un significativo efecto beneficioso en la mortalidad. En este segundo artículo publicado por el Dr. Ferrer que analizaba en todos los pacientes tratados en el estudio EDUSEPSIS la efectividad de los tratamientos de la sepsis, para identificar exactamente cuáles son los tratamientos incluidos en los “bundles” que podrían ser responsables del descenso en la mortalidad que se observa cuando estos se aplican, se concluyó que la administración de antibiótico de amplio espectro en la primera hora en los pacientes con sepsis grave reduce la mortalidad significativamente y que el efecto be-

neficioso desaparece progresivamente en función del retraso antibiótico. Este efecto beneficioso de la administración precoz de antibióticos en la sepsis grave es consistente con los estudios de Kumar ya comentados, con los resultados del metaanálisis de Barochia que muestra que el tratamiento mediante “bundles” reduce la mortalidad y se asocia a un incremento en el uso precoz de antibióticos de amplio espectro y con los resultados de la SSC (Surviving Sepsis Campaign) internacional, donde los supervivientes presentan una mayor administración precoz de antibióticos. Es por ello que en las nuevas recomendaciones pendientes de su publicación definitiva de la SSC del año 2012 se habla de la administración precoz del antibiótico en la primera hora preferentemente.

Por tanto, los clínicos deberían prescribir rápidamente el tratamiento antibiótico de amplio espectro en la sepsis grave en función de los hallazgos clínicos, sin esperar a los resultados microbiológicos. Además el tratamiento prescrito debe administrarse con la máxima celeridad, por lo que se debe facilitar desde el punto de vista organizativo que este objetivo pueda cumplirse (disponer de un stock de antibióticos adecuado, personal de enfermería suficiente) que se basan en la actualidad en la implementación de un “Código Sepsis” de diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes en todos y cada uno de los centros hospitalarios, bien en forma de alerta, bien en forma de unidades multidisciplinarias (Unidades de Sepsis), con el claro objetivo de disminuir su mortalidad.

¿Cuál es la utilidad de programas como el Código Sepsis?

Marcio Borges Sa (MB). Como se ha explicado anteriormente, la sepsis es extremadamente frecuente, con una elevada morbi-mortalidad hospitalaria y se trata de una enfermedad tiempo-dependiente. Por ello, su detección precoz y su rápido tratamiento son los puntos cruciales para disminuir la mortalidad, el uso de recursos y los costes asociados. La mortalidad de la sepsis grave está alrededor del 26% y la del shock séptico (la fase más grave de la sepsis) en torno al 55%. Por ello, debemos diseñar diferentes estrategias para mejorar su manejo diagnóstico-terapéutico, tanto desde un punto de vista local con procesos educativos y formación de equipos multidisciplinarios, hasta proyectos multicéntricos nacionales vehiculados por sociedades científicas o la aplicación de programas multimodales de registro e intervención. Es importante conocer los datos locales de cada uno de nuestros centros, pero son necesarios programas más amplios que puedan



Dr. Marcio Borges Sa.

incluir las diferentes realidades nacionales de un proceso con una presentación tan compleja y distinta.

Otro punto crucial es concienciar a todos los estamentos sanitarios (médicos, enfermeros, directivos, administraciones públicas, sociedades científicas, industria sanitaria) y a la sociedad civil, de lo importante de esta enfermedad y sus consecuencias, considerándola siempre como un verdadero problema de salud pública.

Un programa nacional como el Código Sepsis es una tentativa de homogeneizar los diferentes esfuerzos actuales para: a) identificar la situación epidemiológica real; b) conocer los perfiles de nuestros pacientes con sepsis; c) qué tipos de pruebas diagnósticas y medidas terapéuticas estamos utilizando, así como los tiempos de su ejecución; d) detectar los mejores indicadores para monitorizar nuestros objetivos; e) crear sistemas educativos prácticos y aplicables. Todo ello para promover una mejora en el manejo de la sepsis en diferentes tipos de pacientes y sus entornos específicos.

Desde hace unos meses, 14 Sociedades Científicas se han reunido para iniciar un proyecto multidisciplinar nacional, el "Código Sepsis", con el objetivo de generar cambios en la organización de cómo se maneja (identificación, tratamiento y monitorización) la sepsis grave en España. Se trata de un proyecto muy ambicioso, donde se están adhiriendo progresivamente más sociedades y expertos con el principal objetivo de disminuir la mortalidad de este proceso, que es el de mayor incidencia y mortalidad intrahospitalaria en la actualidad. Hemos puesto en marcha este proyecto tras valorar la necesidad de crear un proceso clínico transversal, multidisciplinar y nacional que pueda ser aplicado en la práctica clínica diaria y se adapte a las diferentes características de nuestros centros hospitalarios. Sabemos que cada hospital tiene diferentes idiosincrasias y cualquier proyecto, aún más este que actúa en todos los servicios del hospital, debe ser lo suficientemente adaptable para ser aplicable. En los últimos años, diferentes experiencias en varios hospitales nacionales y extranjeros han obtenido excelentes resultados con disminución de las estancias, costes y mortalidad tras iniciar nuevos protocolos de actuación, formación de equipos e incluso unidades de sepsis. Estos cambios organizativos y educativos son procesos eficaces y eficientes. El plan se ha dividido en diferentes fases, dedicándose la primera de ellas a la creación de documentos referentes a los cambios organizativos (protocolos, equipos de intervención, unidades de sepsis: ajustados a



Dra. Carmen Fariñas.

los diferentes servicios y hospitales, indicadores de calidad, inclusión de iniciativas individuales en España y en el extranjero). En las fases posteriores, se dedicarán apartados más específicos, tipos especiales de enfermos, expansión a la atención extrahospitalaria, etcétera.

¿De qué modernas medidas diagnósticas o terapéuticas disponemos para afrontar la sepsis?

Carmen Fariñas (CF). Gracias por la pregunta. Siempre es una de las que despierta más interés a la hora de hablar de la sepsis. Hoy en día los hospitales ponen al servicio de pacientes con sepsis grave y shock séptico todos aquellos métodos diagnósticos y terapéuticos de los que disponen. Es importante reseñar la importancia del abordaje multidisciplinar en ambos campos. En el diagnóstico, la combinación de las más modernas pruebas de imagen (ECO, TAC, RMN, TAC-PET), como de las novedosas técnicas bioquímicas (biomarcadores) o microbiológicas (septifast, MALDI) suponen una ayuda imprescindible en el diagnóstico precoz de estos pacientes. Ello contribuye sin duda a instaurar un tratamiento antibiótico y/o antifúngico lo más rápidamente posible con el objetivo principal de disminuir la morbi-mortalidad que siempre acompaña a la sepsis y que tanto cuesta reducir. Cabe destacar la aparición de tratamientos "adyuvantes" a la antibioterapia que pretenden la modulación de la respuesta inflamatoria y limitar la acción dañina de los productos bacterianos en el sistema inmunológico, como los filtros de adsorción de endotoxina en sepsis por gramnegativos, o la administración puntual de inmunoglobulinas entre otros, que cada vez están jugando un papel más importante en el control de la sepsis. Por último, repetir la importancia de la colaboración entre distintos especialistas a la hora de abordar estos pacientes tan graves.

Carmen Fariñas:
"Las técnicas diagnósticas contribuyen sin duda a instaurar un tratamiento antibiótico y/o antifúngico lo más rápidamente posible, con el objetivo principal de disminuir la morbi-mortalidad de la sepsis"

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Prevenir 13 suspensión inyectable, Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida) **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**
1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 11.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 31.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 41.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 51.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 6A1.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B1.....	4,4 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F1.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V1.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 141.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C1.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 19A1.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F1.....	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F1.....	2,2 µg;

Conjugados con la proteína transportadora CRM197 y adsorbidos en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio). Para consultar la lista completa de excipientes ver Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensión inyectable. La vacuna es una suspensión homogénea blanca. **DATOS CLÍNICOS:** Indicaciones terapéuticas: Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños desde 6 semanas hasta 5 años de edad. Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de 50 años de edad o mayores. Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo para información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos. El uso de Prevenir 13 debe ser determinado en función de las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el impacto de la enfermedad invasiva en los diferentes grupos de edad, así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos en las diferentes áreas geográficas. Posología y forma de administración: Los esquemas de vacunación con Prevenir 13 deben basarse en las recomendaciones oficiales. Posología: Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de Prevenir 13 completen la pauta de vacunación con Prevenir 13. Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad: Serie primaria de tres dosis: La serie de vacunación recomendada consiste en cuatro dosis de 0,5 ml cada una. En el lactante la serie primaria consiste en tres dosis, administrándose la primera habitualmente a los 2 meses de edad y con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. La primera dosis puede administrarse desde las seis semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad. Serie primaria de dos dosis: Como alternativa, si se administra Prevenir 13 como parte de un programa de vacunación sistemático del lactante, podría administrarse una serie de tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda administrar la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad. Lactantes y niños \geq 7 meses de edad no vacunados previamente: Lactantes de 7 a 11 meses de edad: Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida. Niños de 12 a 23 meses de edad: Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis. Niños de 2 a 5 años de edad: Una dosis única de 0,5 ml. Pauta de vacunación con Prevenir 13 para lactantes y niños vacunados previamente con Prevenir (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*): Prevenir 13 contiene los mismos 7 serotipos incluidos en Prevenir conjugados con la misma proteína transportadora CRM197. Los lactantes y niños que hayan comenzado la vacunación con Prevenir pueden cambiar a Prevenir 13 en cualquier momento del esquema vacunal. Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenir (7-valente): Los niños considerados completamente inmunizados con Prevenir (7-valente) deben recibir una dosis de 0,5 ml de Prevenir 13 para inducir respuesta inmune a los 6 serotipos adicionales. Esta dosis de Prevenir 13 debe administrarse, al menos, 8 semanas después de la última dosis de Prevenir (7-valente). Adultos de 50 años de edad o mayores: Una dosis única. No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenir 13. Si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos se considera apropiada, Prevenir 13 debe administrarse en primer lugar, independientemente del estado previo de vacunación (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Forma de administración: La vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular. Las zonas preferidas son la cara anterolateral del muslo (músculo vasto lateral) en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños y adultos. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes (ver Lista de excipientes) o al toxoide diftérico. Como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Prevenir 13 en pacientes que padezcan enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, no debe retrasarse la vacunación por la presencia de una infección menor, como un resfriado. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Prevenir 13 no debe administrarse por vía intravascular. Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de métodos adecuados para el tratamiento y supervisión en el caso poco probable de producirse un choque anafiláctico después de la administración de la vacuna. La vacuna no debe administrarse en inyección intramuscular a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, pero puede ser administrada subcutáneamente si el beneficio potencial claramente superase los riesgos. Prevenir 13 solamente protegerá frente a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, pero no protegerá frente a otros microorganismos causantes de enfermedad invasiva, neumonía u otitis media. Como cualquier vacuna, Prevenir 13 podría no proteger frente a la enfermedad neumocócica a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas con deterioro de la respuesta inmune, bien debido al uso de terapias inmunosupresoras, a un defecto genético, a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o a otras causas, pueden presentar una respuesta de anticuerpos reducida tras la inmunización activa. No se dispone de datos de inmunogenicidad de Prevenir 13 relativos a personas incluidas en grupos específicos de inmunocomprometidos (por ejemplo, disfunción esplénica adquirida o congénita, infección por VIH, neoplasias, trasplante de células madre hematopoyéticas, síndrome nefrótico) por lo que, la vacunación se debe considerar de forma individualizada. Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: En los ensayos clínicos, Prevenir 13 indujo una respuesta inmune frente a los 13 serotipos incluidos en la vacuna. La respuesta inmune frente al serotipo 3 tras la dosis de refuerzo no aumentó por encima de los niveles observados después de la serie primaria de vacunación; la relevancia clínica de esta observación respecto a la inducción de memoria inmunológica frente al serotipo 3 es desconocida. El porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos funcionales (OPA) \geq 1:8 frente a los serotipos 1, 3 y 5 fue elevado. Sin embargo, los títulos medios geométricos de OPA fueron menores que los observados frente al resto de los serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación para la eficacia protectora. Datos limitados han demostrado que Prevenir 7-valente (serie primaria de tres dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes que sufren anemia falciforme, con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no pertenecen a la categoría de alto riesgo. Los niños menores de 2 años deben recibir las series de vacunación con Prevenir 13 adecuadas a su edad (ver Posología y forma de administración). El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos en niños \geq 2 años de edad con enfermedades (tales como anemia falciforme, esplenía, infección por VIH, enfermedades crónicas o aquellos que estén inmunocomprometidos) que comportan un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae*. Siempre que esté recomendado, los niños en riesgo \geq 24 meses de edad que ya hayan sido sensibilizados con Prevenir 13 deben recibir la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. El intervalo entre la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (Prevenir 13) y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos no debe ser inferior a 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos a niños no primovacunados o a niños primovacunados con Prevenir 13 pudiera producir una hiporespuesta a dosis futuras de Prevenir 13. En la administración de la serie de vacunación primaria a recién nacidos muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de gestación), y especialmente a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 4872 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Para los serotipos de la vacuna, se espera que la protección frente a la otitis media sea menor que la protección frente a la enfermedad invasiva. Puesto que muchos otros microorganismos aparte de los serotipos neumocócicos presentes en la vacuna pueden causar otitis media, cabe esperar que la protección frente a todas las otitis medias sea baja. Debe iniciarse un tratamiento antipirético con arreglo a las directrices de tratamiento local en niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de convulsiones febriles y en todos los niños que reciban Prevenir 13 simultáneamente con vacunas antiosiféricas de células enteras. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: Prevenir 13 puede administrarse con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, tanto como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tosferina acelular o de células enteras, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielit inactivada, hepatitis B, meningococo del serogrupo C, sarampión, paratiditis, rubéola y varicela. Los ensayos clínicos demostraron que las respuestas inmunitarias y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados. En los ensayos clínicos con administración concomitante de Prevenir 13 y vacuna antirrotavírica, no se observaron cambios en los perfiles de seguridad de estas vacunas. Adultos de 50 años de edad o mayores:

Prevenir 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe estacional. En dos estudios realizados en adultos de 50-59 años y a partir de los 65 años, se demostró que Prevenir 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe (VTI). Las respuestas a los tres antígenos de la VTI fueron comparables cuando la VTI se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con Prevenir 13. Cuando Prevenir 13 se administró concomitantemente con la VTI, las respuestas inmunes a Prevenir 13 fueron más bajas en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenir 13 sola. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo. No se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en distintos lugares de vacunación. No se ha estudiado la administración concomitante de Prevenir 13 y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. En los estudios clínicos en los que Prevenir 13 se administró 1 año después de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, las respuestas inmunes fueron más bajas para todos los serotipos en comparación con las obtenidas cuando Prevenir 13 fue administrado a sujetos que no habían sido previamente inmunizados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo. Fertilidad, embarazo y lactancia: Fertilidad y embarazo: No se dispone de datos del uso de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva. Lactancia: Se desconoce si la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente se excreta en la leche humana. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No procede. Reacciones adversas: En esta sección se enumeran por sistema corporal, en orden decreciente de frecuencia y gravedad para todos los grupos de edad, las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o procedentes de la experiencia postcomercialización. La frecuencia se define de la forma siguiente: muy frecuentes (\geq 1/10), frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10), poco frecuentes (\geq 1.000 a $<$ 1/100), raras (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000), muy raras ($<$ 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: Se evaluó la seguridad de la vacuna en diferentes ensayos clínicos controlados en los que se administraron 14.267 dosis a 4.429 lactantes sanos desde 6 semanas de edad en la primera vacunación y desde los 11 a los 16 meses de edad en la dosis de refuerzo. En todos los ensayos en lactantes, Prevenir 13 se administró de forma concomitante con las vacunas pediátricas sistemáticas (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). También se evaluó la seguridad en 354 niños no vacunados previamente (de 7 meses a 5 años de edad). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de vacunación, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño. Se notificó un aumento de las reacciones en el lugar de vacunación en niños mayores de 12 meses en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la serie primaria con Prevenir 13. Reacciones adversas en los ensayos clínicos: En los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Prevenir 13 fue similar al de Prevenir. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación en los ensayos clínicos con Prevenir 13. Trastornos del sistema inmunológico: Raras: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo. Trastornos del sistema nervioso: Raras: Convulsiones (incluidas convulsiones febriles), episodio hipotónico de hiporespuesta. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Disminución del apetito. Poco frecuentes: Vómitos; diarrea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Raras: Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Pirexia; irritabilidad; cualquier eritema en el lugar de vacunación, induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; mala calidad del sueño. Eritema o induración/tumefacción de 2,5-7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la dosis de refuerzo y en niños mayores [de 2 a 5 años de edad]). Frecuentes: Pirexia $>$ 39°C; alteración del movimiento en el lugar de vacunación (debida al dolor); eritema o induración/tumefacción de 2,5-7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la serie del lactante) Poco frecuentes: Eritema o induración/tumefacción $>$ 7,0 cm en el lugar de vacunación; llanto. Reacciones adversas en la experiencia postcomercialización con Prevenir 13: Aunque las siguientes reacciones adversas no se observaron en los ensayos clínicos con Prevenir 13 en lactantes y niños, se consideran reacciones adversas al producto Prevenir 13 ya que fueron notificadas durante la experiencia postcomercialización. Dado que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no pueden ser determinadas y se consideran desconocidas. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Linfadenopatía (localizada en la zona del lugar de vacunación). Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido shock; angioedema. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema multiforme. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Urticaria en el lugar de vacunación; dermatitis en el lugar de vacunación; prurito en el lugar de vacunación; rubefacción. Información adicional en poblaciones especiales: Apnea en recién nacidos muy prematuros (\leq 28 semanas de gestación) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Adultos de 50 años de edad o mayores: Se evaluó la seguridad de la vacuna en 6 ensayos clínicos que incluyeron 6.198 adultos en un rango de edad de entre 50 y 95 años. Prevenir 13 se administró a 5.667 adultos; 2.616 (46,2%) de entre 50 y 64 años y 3.051 (53,8%) de 65 años y mayores. De los que recibieron Prevenir 13, 1.916 adultos habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, al menos, 3 años antes del inicio del estudio y 3.751 no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Los sujetos mayores de 65 años notificaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, independientemente de su estado de vacunación antineumocócica previa. En general, las categorías de frecuencias fueron similares en los dos grupos de edad. Reacciones adversas de los ensayos clínicos: En todos los estudios clínicos, durante los 14 días siguientes a cada vacunación se monitorizaron diariamente las reacciones locales y eventos sistémicos. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación con Prevenir 13 en adultos: Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Disminución del apetito. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Cefalea. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Diarrea. Frecuentes: Vómitos. Poco frecuentes: Náuseas. Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: Erupción (rash). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Escalofríos; fatiga; eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción en el lugar de vacunación; dolor/dolor a la palpación; limitación del movimiento del brazo. Frecuentes: Pirexia. Poco frecuentes: Linfadenopatía localizada en la zona del lugar de vacunación. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: Artralgia; mialgia. En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de reacciones adversas cuando se administró Prevenir 13 a adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida. Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró Prevenir 13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe (VTI) comparado con la vacuna VTI administrada sola (cefalea, escalofríos, rash, disminución del apetito, artralgia y mialgia) o con Prevenir 13 administrado solo (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y artralgia). Sobredosis: Debido a su presentación en jeringa precargada, la sobredosis con Prevenir 13 es improbable. Sin embargo, se han notificado casos de sobredosis de Prevenir 13 en lactantes y niños, es decir, dosis posteriores administradas antes del momento recomendado respecto a la dosis previa. En general, los acontecimientos adversos notificados con sobredosis se corresponden con los comunicados con dosis administradas siguiendo el calendario pediátrico recomendado de Prevenir 13. **DATOS FARMACÉUTICOS:** Lista de excipientes: Cloruro sódico, Ácido succínico, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables. Para el adyuvante, ver Composición cualitativa y cuantitativa. Incompatibilidades: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. Período de validez: 3 años. Precauciones especiales de conservación: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Naturaleza y contenido del envase: 0,5 ml de suspensión inyectable en una jeringa precargada (de vidrio de tipo I) con un tope del émbolo (goma de clorobutilo sin látex) y capuchón protector de la punta (goma de bromobutilo de isopreno sin látex). Presentaciones de 1 y 10, con o sin aguja, y un estuche múltiple con 5 estuches, cada uno de ellos con 10 jeringas precargadas, con o sin aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones: Durante la conservación, puede observarse un sedimento blanco y un sobrenadante transparente. La vacuna debe agitarse hasta obtener una suspensión blanca homogénea antes de expeler el aire de la jeringa, y debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y/o variación del aspecto físico antes de la administración. No utilizar si el contenido tiene otro aspecto. 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:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/09/590/001-6. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 09/12/2009. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 07/2012. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** Prevenir 13 suspensión. Inyectable x 1 Jeringa Precargada: PVP 73,40€, PVP (IVA) 76,34€. y Prevenir 13 suspensión inyectable. x 10 Jeringas Precargadas. Envase Clínico: PVP 514,62€, PVP (IVA) 535,20€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Visado de inspección, incluido en la oferta de la seguridad social. 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 o llamando al: 900 354 321.

Prevenir 13[®]

Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

UNA NUEVA FORMA DE PREVENIR LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN ADULTOS¹



Nueva indicación

PREVENAR 13[®]:

La primera y única vacuna antineumocócica conjugada para adultos de 50 años de edad o mayores^{1,2}

INDICACIONES:¹

PREVENAR 13 está indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *Streptococcus Pneumoniae* en adultos de 50 años de edad o mayores.

PREVENAR 13 está indicada para la inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños desde 6 semanas hasta 5 años de edad.

Prevenar 13 contiene polisacáridos de los serotipos neumocócicos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F¹.

PREVENAR 13: PROTEGE A LOS ADULTOS DE 50 AÑOS DE EDAD O MAYORES FRENTE A LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA

AHORA PARA ADULTOS

Prevenar 13[®]

Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente





Dr. Álvaro
Pascual

Jefe de Servicio de la
Unidad de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología
Clínica. Hospital
Universitario Virgen
Macarena (Sevilla).
Catedrático de
Microbiología de la
Universidad de Sevilla.
Presidente de la SEIMC.

El papel de la *en la sepsis*

“Es necesario disponer de microbiólogos bien formados en laboratorios intrahospitalarios que les permita un contacto cercano con los clínicos responsables de enfermedades infecciosas”

“El diagnóstico y tratamiento empírico, adecuado y precoz, disminuyen la mortalidad y la estancia hospitalaria”

El papel del Microbiólogo es esencial en el proceso de sepsis. Desde un punto de vista genérico, el laboratorio de Microbiología debe suministrar información actualizada sobre el mapa de resistencias del centro hospitalario, de las unidades de mayor consumo antimicrobiano y de su área hospitalaria. Esta información es relevante para el desarrollo de protocolos de tratamiento empírico adecuados en función de las tasas de resistencia locales.

Para el diagnóstico, el uso adecuado de hemocultivos sigue siendo de gran utilidad. El número de hemocultivos por ingreso es un marcador de calidad asistencial y todavía

una asignatura pendiente en numerosos hospitales españoles. La responsabilidad del Microbiólogo va más allá de la emisión de un informe con el aislado y el antibiograma. Bajo su responsabilidad está también el control del proceso del hemocultivo: la extracción adecuada que evite contaminaciones, que sean siempre seriados, que tengan el volumen de sangre necesario y que se transporten adecuadamente al laboratorio. Deberá realizar auditorías para detectar fallos en el proceso y establecer intervenciones (formación continuada) para solucionarlo. Para adecuar los tratamientos es necesario la emisión de informes provisionales con los resultados de la tinción de Gram de hemocultivos positivos, preferiblemente visitando personalmente a los pacientes, hablando con los médicos responsables y anotando adecuadamente los informes en la historia clínica.



Microbiología



LA SEPSIS GRAVE ES UN PROCESO DE ELEVADA INCIDENCIA Y MORTALIDAD QUE REQUIERE UN ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR. EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EMPÍRICO, ADECUADO Y PRECOZ, DISMINUYEN LA MORTALIDAD Y LA ESTANCIA HOSPITALARIA. LA INSTAURACIÓN DE UN TRATAMIENTO DIRIGIDO ADECUADO DISMINUYE, ADEMÁS, LOS COSTOS DE HOSPITALIZACIÓN Y LA POSIBILIDAD DE INCREMENTAR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS.

el desescalamiento en el tratamiento antimicrobiano justifique su uso.

Decíamos que el diagnóstico precoz es esencial en la evolución del paciente con sepsis grave. Hoy tenemos herramientas técnicas que nos permiten acortar los tiempos de emisión de informes. Podemos aplicar a los hemocultivos positivos técnicas rápidas que nos permitan la identificación preliminar del microorganismo o la detección de marcadores fenotípicos o genotípicos de resistencia que permitan instaurar un tratamiento dirigido con rapidez. Disponemos de medios de cultivos cromogénicos, técnicas proteómicas (Maldi-Toff), técnicas de detección de antígenos, o técnicas moleculares que nos pueden permitir acortar en más de 24 horas la detección de microorganismos o de marcadores de resistencia a los antimicrobianos. Estas técnicas son especialmente relevantes cuando hablamos de microorganismos multirresistentes o especialmente virulentos.

En la actualidad se dispone de técnicas moleculares que permiten la detección del genoma de la mayoría de los patógenos causantes de sepsis que se pueden aplicar directamente a la muestra de sangre del paciente. Inicialmente eran técnicas muy laboriosas para el personal del laboratorio, pero en la actualidad se pueden automatizar parcialmente. Son técnicas muy rápidas (4-6 horas) y de gran sensibilidad. Esto último determina que la concordancia con las técnicas de hemocultivo convencional no sea muy elevada. Estas limitaciones y su elevado coste aconsejan que se usen de manera individualizada en determinado tipo de pacientes, donde la instauración de un tratamiento dirigido adecuado o

Estas técnicas son complementarias, pero no sustitutivas del cultivo porque el aislamiento del microorganismo es esencial para realizar el antibiograma y para potenciales estudios de tipificación molecular, especialmente en caso de brotes de infección.

Para hacer un uso adecuado y eficiente de toda esta tecnología es necesario disponer de microbiólogos bien formados, en laboratorios intrahospitalarios que les permita un contacto cercano y fluido con los clínicos responsables de las enfermedades infecciosas (infectólogos, intensivistas, etcétera) y el desarrollo de protocolos de diagnóstico y tratamiento del paciente con sepsis grave con un abordaje multidisciplinar. Con esta filosofía, en numerosos hospitales, como el nuestro, se han creado unidades conjuntas de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Estos también son los fundamentos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC): unir a clínicos y microbiólogos para abordar de manera conjunta el problema de salud que supone el paciente infectado.

“El número de hemocultivos por ingreso es un marcador de calidad asistencial y todavía una asignatura pendiente en numerosos hospitales españoles”



Consideraciones generales

- Las contribuciones a la revista *Infección y Vacunas* podrán tener la forma de trabajos originales de divulgación de política sanitaria, tecnológica y científica, o bien de de opinión (tribunas); todos ellos siempre relacionados con el ámbito de la microbiología y la enfermedad infecciosa.
- Se aceptarán inicialmente todas las colaboraciones, siempre y cuando superen la preceptiva revisión del Consejo Editorial de *Infección y Vacunas*, entendiéndose que sólo se considerarán originales aquellos que no hayan sido publicados en ningún otro medio de comunicación social.

Formato

- Los trabajos se presentarán en formato MS Word en cuerpo 12 (Book Antigua, Palatino o Times New Roman), a espacio sencillo, con márgenes de 2,5 cm aproximadamente.
- Todas las abreviaturas deberán ir explicadas con detalle la primera vez que sean utilizadas en el texto.
- La mención a fármacos deberá sustentarse siempre en su nombre genérico, seguido del nombre propietario y de la referencia al fabricante entre paréntesis.

Trabajos

- Los autores indicarán su nombre y apellidos; cargo académico y/o profesional, lugar de trabajo y correo electrónico.
- Los autores deberán enviar una foto suya de primer plano.
- Los trabajos se encabezarán con un título breve, de hasta 6/7 palabras.
- En cada trabajo presentado podrá incluirse una breve introducción de, como máximo, 6 líneas de texto.
- En todos los casos, el texto debería ser lo más sintético posible, con una extensión recomendable:
 - **1 página publicada:** Entre 400 y 450 palabras.
 - **2 páginas publicadas:** 800 palabras aproximadamente.
 - **3 páginas publicadas:** 1.100 palabras aproximadamente.
 - **4 páginas publicadas:** 1.500 palabras aproximadamente(Sin incluir imágenes, figuras, tablas o gráficos, que irían aparte).

Elementos gráficos

- Si el original se acompañara de elementos gráficos (fotografías, figuras, tablas, gráficos, etcétera), todos estos elementos deberán presentarse aparte e identificarse adecuadamente con su correspondiente pie explicativo.
- Se recomienda usar ficheros en JPG. Las imágenes deberán ser siempre enviadas en alta resolución (JPG de más de 1 Mb) por correo electrónico.

Referencias

Si se publicasen referencias bibliográficas, éstas deberán aparecer como sigue:

Referencias de artículos científicos en revistas:

- **Gossger N.** Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2012; 307: 573-582.

Referencias de libros:

- **Picazo JJ, González F.** *Guía Práctica de Vacunaciones*. Instituto LeBlu: Madrid; 2011: 148-162.
- Si son más de cuatro los autores, se mencionará a los mismos seguido de "et al".
- Las referencias a páginas web deberán incluir el título de página, la dirección y la fecha de acceso.
- Las comunicaciones personales deben ser citadas dentro del texto y de esta forma: **Sanz A**, 2010, comunicación personal.

Entrega de originales

- Los trabajos e imágenes se remitirán por correo electrónico a la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ): riyv@seq.es



Instituto LeBlu

*Le hace su revista
para que su marca crezca*

La Única Editorial Especializada en
Revistas y Periódicos Institucionales
con Profundas Raíces en el Marketing



www.InstitutoLeBlu.com redaccion@InstitutoLeBlu.com T 91 661 69 67

*Si es usted una institución cuya actividad se desarrolla en un entorno comercial, el coste para la organización sería cero.
Todos los costes serían soportados por el Instituto LeBlu que, a su vez, captaría los recursos de empresas colaboradoras de la asociación.

hospitalaria depende del grado de severidad de ésta, y puede fluctuar entre el 28% y el 55% dependiendo si se trata de una sepsis grave o un shock séptico. En España se declaran cada año alrededor de 50.000 casos de sepsis grave, muriendo, de estos, unos 17.000, y siendo el coste medio por episodio en torno a 28 mil euros.

La sepsis es un proceso dinámico, y como lo es el daño endotelial, y va evolucionando con el tiempo. Ante la necesidad de identificar este síndrome séptico de la manera más precoz y certera, se han ido estableciendo definiciones de consenso sobre la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico, pudiéndosele atribuir incluso un pronóstico en el momento de la identificación. La bacteriemia es la expresión más clara de infección y expresa

BACTERIEMIA ES LA PRESENCIA DE BACTERIAS VIABLES EN SANGRE DETECTADA MEDIANTE HEMOCULTIVO. LA INCIDENCIA DE BACTERIEMIA NOSOCOMIAL HA AUMENTADO PROGRESIVAMENTE PARA ALCANZAR EN ALGUNOS CENTROS TASAS DE HASTA 18 EPISODIOS POR 1000 ALTAS HOSPITALARIAS, SI BIEN CIFRAS GLOBALES EN TORNO A 10 A 15 EPISODIOS POR 1000 INGRESOS RESULTAN PROBABLEMENTE MÁS REPRESENTATIVAS.



la situación más grave, en la que los mecanismos de localización han fracasado permitiendo la libre circulación por la sangre de los microorganismos. Se produce un cuadro de sepsis grave en el 25 % de las bacteriemias y se documenta una bacteriemia en el 25 % de los casos de sepsis severa.

Presencia de bacteriemia

Los principales parámetros clínicos que sugieren la presencia de bacteriemia (han de concurrir más de uno) en el paciente hospitalizado son la temperatura máxima $>38,3^{\circ}\text{C}$, la presencia de una enfermedad de base rápidamente fatal, la presencia de comorbilidad mayor o de tironas, la presencia de abdomen agudo o la administración de fármacos por vía intravenosa. En pacientes con criterios de sepsis (Síndrome de

“En la actualidad se ha puesto en marcha una iniciativa por parte de 14 sociedades científicas para desarrollar un Código Sepsis, que refunda todo el conocimiento transmitido desde la evaluación de distintas campañas”

respuesta inflamatoria sistémica asociado a un foco infeccioso), aparece con más frecuencia bacteriemia cuando existe presentación focal, cuando no ha habido antibioterapia previa, en pacientes con enfermedad hepática, un catéter de Hickman, una alteración aguda del estado mental o signos focales abdominales agudos. Por último, es más frecuente la presencia de bacteriemia en pacientes febriles procedentes de la comunidad en los que existe un foco urinario,



“Desde el Grupo de Trabajo de Bacteriemia y Sepsis de la SEQ, se están desarrollando algoritmos de manejo ante la sospecha o confirmación de bacteriemia”

una temperatura $> 38.3^{\circ}\text{C}$, presencia de bandas, VSG > 70 mm, plaquetas $< 200.000/\text{mm}$, glucosa > 140 mg/dl, urea > 50 mg/dl, proteína C reactiva > 12 mg/dl o albúmina < 3 g/dl.

La elevada mortalidad de la sepsis ha sido un acicate en numerosas sociedades científicas para poner en marcha programas de sensibilización en el colectivo médico que detecten este proceso, con objeto de iniciar precozmente medidas de tratamiento y soporte. Así surgió desde Estados Unidos la Survival Sepsis Campaign (campaña para sobrevivir a la sepsis), que ha ido implementado modelos locales (por ejemplo, la cam-

paña Edu-sepsis), adaptables y desarrollables. En la actualidad se ha puesto en marcha una iniciativa por parte de 14 sociedades científicas, para desarrollar un Código Sepsis, que refunda todo el conocimiento transmitido desde la implementación y evaluación de estas campañas. El citado proyecto pretende darle una dimensión mayor al fenómeno de la sepsis, con objeto de desarrollar no solo protocolos asistenciales adaptables a cada hospital, sino aspectos relacionados con la docencia e incluso la investigación.

Desde la Sociedad Española de Quimioterapia siempre ha existido interés por el conocimiento de la bacteriemia como causa o consecuencia de la sepsis, así como sus implicaciones en la clínica, el pronóstico y el tratamiento. Este es el motivo por el que desde el Grupo de Trabajo de Bacteriemia y Sepsis de la SEQ, se están desarrollando algoritmos de manejo ante la sospecha o confirmación de bacteriemia. Además, se está participando activamente con otras sociedades científicas en la elaboración de las directrices del Código Sepsis.



Grupo de trabajo de Bacteriemia y Sepsis (SEQ)

Coordinador:

➤ **Dr. Francisco Javier Candel González.**

Miembros:

➤ **Dr. Fernando Martínez Sagasti.**

➤ **Dr. Juan González del Castillo.**

➤ **Dr. José Barberán**

➤ **Dra. Elena Escudero.**



NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS



DISEÑO DE FÁRMACOS INNOVADOR



AVANZANDO EN LA TERAPÉUTICA

Luchando contra enfermedades graves

En Gilead aplicamos lo mejor de la ciencia biofarmacéutica para crear medicamentos innovadores que mejoren el cuidado de los pacientes. Nuestros programas de investigación y desarrollo se enfocan en moléculas terapéuticas para el tratamiento de la infección por VIH, hepatitis, infecciones fúngicas, hipertensión pulmonar arterial e infecciones pulmonares relacionadas con la fibrosis quística.

Superando los estándares actuales de tratamiento

Estamos descubriendo nuevos fármacos con mayor potencia, mejor perfil de resistencia, seguridad y regímenes de dosificación más cómodos. En cada avance terapéutico nos esforzamos considerablemente por mejorar el cuidado y la calidad de la vida de los pacientes.



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

© 2007 Gilead Sciences, S.L.

Guía de tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus*



Dr. J. Barberán

Hospital Universitario Montepíncipe

Facultad de Medicina CEU-San Pablo Madrid

“La precocidad en el inicio de un tratamiento antimicrobiano eficaz es un factor pronóstico importante en toda infección grave y lo es especialmente en la infección estafilocócica”

S*taphylococcus aureus* forma parte de la microbiota del ser humano colonizando determinadas áreas de la piel y de las mucosas, a partir de donde produce infecciones, contamina el medioambiente y se extiende a otros pacientes. Está dotado de numerosos determinantes de patogenicidad, de tal forma que es capaz de invadir cualquier órgano o tejido y originar supuración, necrosis tisular, trombosis vascular, bacteriemia y metástasis por vía hematogena. Además, puede producir enfermedad por toxinas o superantígenos, crecer en el citoplasma celular y formar biopelículas. Estas últimas acciones de *S. aureus* no se relacionan de forma estricta con la concentración mínima inhibitoria (CMI) que mide *in vitro* la actividad de un antibiótico sobre una población bacteriana planctónica.

Por todo ello, la elección del antimicrobiano más apropiado para tratamiento de la infección producida por *S. aureus* no puede basarse solo en el patrón de sensibilidad de la cepa y la localización de la infección, principios que rigen la elección del antibiótico en infecciones producidas por la mayoría de microorganismos.

Esta nueva guía considera que a la hora de recomendar un antibiótico frente a *S. aureus* hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

Una vez más, la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) ha mostrado su sensibilidad a los problemas que presenta la terapia antiinfecciosa. En esta ocasión ha querido establecer una guía de tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus*.

1. Aspectos microbiológicos: actividad intrínseca (CMI) frente a cepas de *S. aureus* sensibles a metilicina (SASM) y cepas de *S. aureus* resistentes a metilicina (SARM); porcentaje de cepas actualmente sensibles; actividad en diferentes condiciones de pH, anaerobiosis, crecimiento intracelular o en el seno de biopelículas; efecto sobre la producción de toxinas; mecanismos de resistencia; concentración que previene la selección de mutantes resistentes (CPM) y resultado de posibles asociaciones con otros antimicrobianos.

2. Aspectos de farmacocinética y farmacodinámica: recomendaciones sobre la dosis y las formas de administración iv (intermitente o continua), revisión del paráme-



tro farmacodinámico asociado a eficacia óptima y efectos secundarios más relevantes.

3. Experiencia clínica: estudios retrospectivos y ensayos prospectivos, aleatorizados realizados en fase III, que permitieron la comercialización de los nuevos antibióticos activos frente a SARM.

Además, la guía considera que en el tratamiento de la infección estafilocócica grave (meningitis, endocarditis sobre válvula protésica) el riesgo de aparición de complicaciones y la mortalidad son elevados con las pautas de tratamiento clásicas. Falta experiencia clínica con el empleo de los nuevos antibióticos y, sobre todo, falta experiencia con el empleo de asociaciones de antibióticos potencialmente sinérgicas. En tanto no se disponga de más datos, en aquellas situaciones clínicas que conllevan una elevada tasa de mortalidad, es razonable considerar la elección de antibióticos o asociaciones de antibióticos, cuya actividad se ha demostrado *in vitro* o en modelos de infección en el animal y se conoce tanto su capacidad de alcanzar el foco infeccioso como el parámetro farmacodinámico asociado a una eficacia óptima y la forma de minimizar el riesgo de selección de mutantes resistentes.

Tratamiento precoz

En el tratamiento de toda infección por *S. aureus* debe considerarse en primer lugar el drenaje de

cualquier colección supurada (absceso o empiema), el desbridamiento del tejido necrótico (celulitis, fascitis) y la retirada del material extraño (catéter, derivación ventricular, neuroestimulador, material protésico o de osteosíntesis), con objeto de reducir la carga bacteriana para disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia y acortar la duración del tratamiento antibiótico.

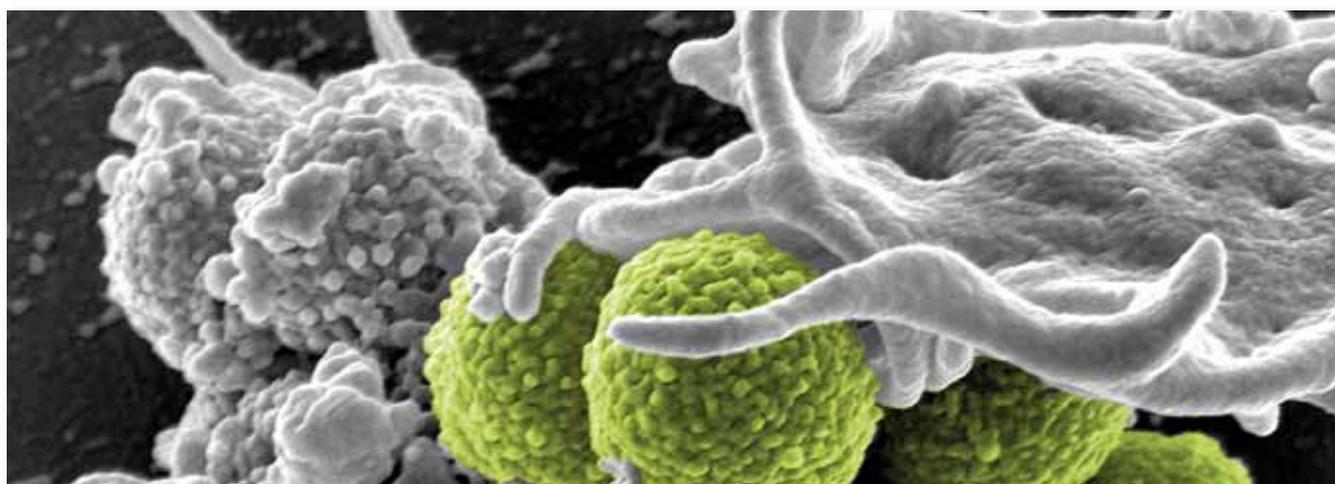
La precocidad en el inicio de un tratamiento antimicrobiano eficaz es un factor pronóstico importante en toda infección grave y lo es especialmente en la infección estafilocócica. Si la infección cursa con criterios de sepsis grave o con una carga bacteriana potencialmente elevada, el tratamiento debe realizarse con dosis de un antibiótico o asociaciones de antibióticos, que alcancen la concentración sérica óptima desde la primera toma. Para conseguirlo, hay que tener en cuenta la conveniencia de emplear una dosis inicial de carga. Cuando la semivida de eliminación del antibiótico sea prolongada (independientemente de la función renal), ha de valorarse el efecto sobre la concentración sérica del posible aumento del volumen de distribución y, en pautas de tratamiento empírico, deben elegirse antibióticos que ofrezcan actividad frente a más del 95% de cepas de SARM, si este es prevalente en el medio y la infección de gravedad moderada o alta.

En la *Tabla 1* se pueden ver las recomendaciones de las diferentes infecciones estafilocócicas según la localización.



Tabla 1: Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina.

Localización	Tratamiento		Comentarios ²
	SASM ¹	SARM	
Infección de piel y partes blandas - Infección leve ³	- amoxicilina clavulánico - cefalexina - clindamicina - minociclina o doxiciclina	- cotrimoxazol - clindamicina - linezolid - minociclina o doxiciclina	- El drenaje de un forúnculo o absceso cutáneo puede ser suficiente si es completo y no hay celulitis, flebitis, afección sistémica (fiebre), comorbilidad significativa, inmunodepresión o presencia de un dispositivo o material protésico endovascular - Por tratarse de una infección leve no se destaca ningún antibiótico como primera elección
- Infección de gravedad moderada o alta ⁴	- cloxacilina ± clindamicina o linezolid - linezolid - daptomicina	- linezolid - daptomicina - vancomicina - teicoplanina	- El tratamiento de la infección por cepas productoras de LPV o de superantígenos, debe incluir linezolid o clindamicina - Considerar el empleo de tigeciclina, a dosis altas, en casos de infección polimicrobiana de gravedad moderada, con participación de SARM
Osteomielitis aguda Artritis	- cloxacilina - clindamicina	- linezolid - daptomicina - clindamicina - vancomicina - teicoplanina	- En caso de infección por SASM el tratamiento de la fase aguda con cloxacilina iv puede seguirse, por vía oral, con la asociación de levofloxacino y rifampicina o con monoterapia con clindamicina, linezolid o cotrimoxazol - En caso de infección por SARM, tras el tratamiento de la fase aguda por vía iv puede seguirse, por vía oral, con linezolid, cotrimoxazol o clindamicina (según la sensibilidad de la cepa)
Infección del material protésico osteoarticular	- levofloxacino + rifampicina - linezolid, cotrimoxazol o clindamicina ± rifampicina	- daptomicina + rifampicina - linezolid ± rifampicina - cotrimoxazol o clindamicina ± rifampicina	- El tratamiento inicial de la infección grave (tanto en caso de SASM como de SARM) puede hacerse por vía iv con daptomicina asociada a rifampicina (oral) durante los primeros 5-7 días, seguido de tratamiento por vía oral con levofloxacino + rifampicina (infección por SASM) o linezolid ± rifampicina (infección por SARM) - En caso de infección por SASM el tratamiento iv inicial puede realizarse con cloxacilina durante los primeros 5-7 días - Si la cepa es resistente a rifampicina o por cualquier otro motivo ésta no puede emplearse, puede ensayarse la asociación de daptomicina con linezolid o claritromicina
Bacteriemia primaria o asociada a infección del catéter vascular	- cloxacilina	- daptomicina - vancomicina - linezolid - teicoplanina	- Si los hemocultivos se negativizan en las primeras 24-48 horas de tratamiento, después de la fase inicial de terapia por vía iv, el paciente afebril, estable y sin evidencia clínica de metástasis puede completar el tratamiento por vía oral. En caso de infección producida por SASM puede emplearse amoxicilina-clavulánico, clindamicina, minociclina o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) en monoterapia o asociada a rifampicina. En caso de infección por SARM puede emplearse linezolid, cotrimoxazol o minociclina - En la bacteriemia persistente (>5-7d) o recidivante, sin foco endovascular aparente ⁵ , asociar un segundo antibiótico anti-estafilocócico con o sin rifampicina. Si el paciente estaba recibiendo tratamiento con cloxacilina añadir daptomicina ± rifampicina. Si recibía daptomicina añadir linezolid, fosfomicina o cloxacilina ± rifampicina. Si recibía vancomicina sustituirla por daptomicina + cloxacilina ± rifampicina



Endocarditis⁶ - Válvula nativa	- cloxacilina ± gentamicina ⁷ (3-5d)	- daptomicina + fosfomicina y/o gentamicina (3-5d) - vancomicina	- En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 50 ml/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica evitar el empleo de gentamicina o sustituirla por daptomicina ⁷ - En la infección por SASM con CIM de vancomicina >1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia >5-7 días, considerar la adición de daptomicina - En caso de infección por SARM la adición a daptomicina de fosfomicina y/o gentamicina depende de la sensibilidad de la cepa y del riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CIM>32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol - La pauta con vancomicina solo debe considerarse si la CIM es <1 mg/L. En caso de que la CIM sea ≥1 mg/L, antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo
	- cloxacilina + gentamicina ⁷ (15d) + rifampicina	- daptomicina + rifampicina + fosfomicina y/o gentamicina - vancomicina + gentamicina (15d) + rifampicina	- En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 50 ml/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica considerar la sustitución de gentamicina por daptomicina ⁷ o por una quinolona (si la cepa es sensible). Iniciar el tratamiento con rifampicina a partir del 3º-5º día - En la infección por SASM con CIM de vancomicina > 1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia > 5-7 días, considerar la adición de daptomicina - En la infección por SARM asociar fosfomicina y/o gentamicina según la sensibilidad de la cepa y el riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CIM>32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol - La pauta que contiene vancomicina solo debe considerarse si la CIM de ésta es <1 mg/L. En caso de que la CIM sea ≥1 mg/L antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo
Neumonía	- cloxacilina	- linezolid - vancomicina ± rifampicina	- En caso de infección por una cepa productora de PVL, el tratamiento debe incluir linezolid o clindamicina - Si la infección por SARM cursa con bacteriemia considerar la asociación de linezolid con daptomicina
Infección del sistema nervioso central - Meningitis - Absceso cerebral o epidural - Empiema subdural - Trombosis séptica de los senos venosos	- cloxacilina	- linezolid - vancomicina ± rifampicina, fosfomicina o cotrimoxazol	- En caso de infección por SASM con CIM de vancomicina >1 mg/L o criterios de sepsis grave, considerar la adición a cloxacilina de linezolid, fosfomicina (si CIM ≤2) o daptomicina (si la infección cursa con bacteriemia) - Vancomicina puede administrarse por vía intratecal en dosis de 10 mg
Endoftalmitis	- cloxacilina sistémica ± intravítrea - linezolid	- linezolid - vancomicina sistémica + intravítrea	- En fase avanzada es necesario practicar una vitrectomía

En negrita se resaltan los antibióticos considerados de elección. El resto de antibióticos se mencionan por orden de preferencia.

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. SARM *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. LPV: leucocidina de Panton Valentine

- En pacientes alérgicos a la penicilina puede emplearse cualquiera de las pautas recomendadas para tratamiento de la infección por SARM
- En cada una de las posibles localizaciones de la infección debe considerarse siempre, en primer lugar, el drenaje (absceso, artritis, empiema), desbridamiento (celulitis, fascitis) o retirada del material extraño (catéter, derivación ventricular, neuroestimulador, material de osteosíntesis) con objeto de reducir la carga bacteriana, disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia y poder acortar la duración del tratamiento antibiótico
- En la infección de piel y partes blandas leve se incluyen la mayoría de infecciones supuradas (quiste sebáceo o pilonidal infectados, hidrosadenitis, forúnculos, abscesos cutáneos, bursitis) y la celulitis no complicada
- En la infección de piel y partes blandas de gravedad moderada o alta se incluyen la celulitis complicada, la fascitis necrosante y la piomiositis
- El catéter venoso se ha retirado y se ha descartado razonablemente la existencia de una infección endovascular con la práctica de un ecocardiograma transesofágico, un eco-doppler y, en casos seleccionados, se ha descartado la existencia de focos metastásicos mediante la práctica de una PET u otra prueba de imagen
- Endocarditis mitral o aórtica
- Varios autores del consenso consideraron a la asociación de cloxacilina con daptomicina (en lugar de gentamicina) como la primera alternativa terapéutica de la endocarditis por SASM, tanto sobre válvula nativa como protésica



Tabla 2: Dosis de los diferentes antimicrobianos empleados en el tratamiento de la infección estafilocócica.

antibiótico	Dosis por vía oral	Dosis por vía intravenosa	Comentarios ⁵
Cloxacilina	- 500-1000 mg/6h	- 200 mg/kg**/día repartidos en 6 dosis (2 g/4h) o en infusión continua	- Intervalos de administración por vía iv no superiores a 4 h. En infecciones graves es preferible la administración en infusión continua, especialmente si el filtrado glomerular es mayor de 60 mL/min Embarazo: categoría B
Cefazolina	-	- 1-2 g/8h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- En caso de infección grave cefazolina solo debería emplearse si el laboratorio de microbiología ha descartado la existencia de un efecto inóculo significativo Embarazo: categoría B
Cefalexina	- 500-1000 mg/6h	- 1-2 g/4h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	Embarazo: categoría B
Amoxicilina- clavulánico	- 875-125 mg/8h	- 1-2* g/6-8h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- En caso de infección grave amoxicilina-clavulánico solo debería emplearse si el laboratorio de microbiología ha descartado la existencia de un efecto inóculo significativo Embarazo: categoría B
Clindamicina	- 300-450 mg/8h	- 600 mg/6-8h o 900 mg/8h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- Utilizarla si se ha descartado la existencia de resistencia inducible. En pautas de tratamiento empírico, emplearla si la prevalencia de resistencia inducible en el medio es inferior al 10% y la infección es de gravedad leve o moderada Embarazo: categoría B
Cotrimoxazol	- 160-800 mg/12h	- 320-1600 mg/8-12h	- No es recomendable el empleo de cotrimoxazol (en monoterapia) si la infección cursa con una carga bacteriana elevada, existe supuración o necrosis o se trata de una recidiva - Si se indica cotrimoxazol en caso de infección sobre material extraño, osteomielitis crónica, endocarditis y cualquier infección grave debe considerarse el empleo de dosis de 5 mg/kg** de trimetoprim cada 6-8h - Si se indica cotrimoxazol como pauta de tratamiento empírico de la celulitis debe tenerse en cuenta que no es el antibiótico más apropiado en caso infección por estreptococo beta-hemolítico Embarazo: categoría C
Daptomicina	-	- 6-10 mg/kg*/día (puede administrarse en bolus)	- En las situaciones que cursan con un aumento significativo del Vd (agua extracelular) considerar el empleo de una dosis inicial de daptomicina de 10 mg/kg, con independencia de la función renal y la localización y gravedad de la infección. - En las siguientes situaciones daptomicina debe emplearse en dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día: a) endocarditis u otra infección con carga bacteriana potencialmente elevada, y b) toda infección que curse con criterios de sepsis grave Embarazo: categoría B
Fosfomicina	-	- 2 g/6h - 200-300 mg/kg**/día (máximo 400 mg/kg/día) en 3 dosis (4-8 g/8h) (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- Dosis de 2 g/6h si la CIM es de 4-8 mg/L y de 4-8 g/8h en infusión lenta (4h) o continua, si la CIM es de 16-32 mg/L o la infección se localiza en áreas de acceso del antibiótico limitado (meninges, globo ocular, colecciones no drenadas o con drenaje incompleto) - La sal disódica, empleada para administración iv, contiene 13,5 mEq (330 mg) de Na por gramo. Embarazo: categoría B
Gentamicina	-	- 1 mg/kg**/8-12h (o en dosis única diaria). Infusión en 30 minutos	- La dosis recomendada solo es válida cuando gentamicina se emplea asociada a otro antibiótico antiestafilocócico - Si el filtrado glomerular es menor de 50 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica considerar la sustitución de gentamicina por otro antibiótico - Ajustar la dosis para mantener el valle ≤ 1 mg/L Embarazo: categoría C
Linezolid	- 600 mg/12h	- 600 mg/12h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- Considerar el aumento de dosis a 600 mg/8h durante las primeras 24-48 h, en las siguientes situaciones: meningitis, endoftalmitis, sepsis grave de cualquier localización, pacientes con fibrosis quística o grandes quemados y cuando el filtrado glomerular sea ≥ 80 mL/min - En pacientes obesos (IMC >35 kg/m ²) modificar la dosis en función del peso corporal ajustado** Embarazo: categoría C

Quinolonas Levofloxacino Moxifloxacino	- 500 mg/12-24h - 400 mg/24h	- 500 mg/12-24h - 400 mg/24h	- Evitar el empleo en monoterapia en caso de foco infeccioso con carga bacteriana elevada y en la infección por SARM - En pacientes obesos (IMC >30-35 kg/m ²) modificar la dosis en función del peso corporal ajustado** Embarazo: categoría C
Rifampicina	- 600 mg/12-24h	- 600 mg/12-24h (infusión en 30-60 minutos)	- Rifampicina puede disminuir la concentración sérica de: claritromicina, eritromicina, clindamicina, doxiciclina, linezolid, cloranfenicol, cotrimoxazol y moxifloxacino - No es aconsejable el empleo de rifampicina en la fase inicial de la infección estafilocócica, antes del desbridamiento o drenaje quirúrgicos, por el riesgo de aparición de resistencia cuando la carga bacteriana es elevada - La asociación con vancomicina a menudo no evita la aparición de resistencia a rifampicina, porque esta puede abarcar a ambos antibióticos (mutación en <i>rpoB</i>) Embarazo: categoría C
Teicoplanina	-	- 400 mg/12h, 3 dosis seguido de 6 mg/kg*/día (400 mg/día), (puede administrarse en bolus o por vía im)	- Las tres dosis iniciales de 400 mg/12h pueden sustituirse por una dosis única de carga de 800-1200 mg (12-18 mg/kg) - En caso de endocarditis, artritis séptica u otra infección grave, en grandes quemados y en UDVP se requieren dosis de 12 mg/kg/12h (800 mg/12h), 3 dosis seguido de 12-15 mg/kg/día (≥800 mg/día). Determinar la concentración sérica en el valle y ajustar las dosis siguientes para mantener valores de ≥20 mg/L. Realizar controles semanales de la concentración valle. En caso de hipoalbuminemia importante utilizar dosis de 8 mg/kg/día (600 mg/día) - Elegir otro antibiótico si la CIM de teicoplanina frente a la cepa causal es >1,5 mg/L Embarazo: categoría C
Tetraciclinas Doxiciclina Minociclina	- 200 mg seguidos de 100 mg/12-24h	- 200 mg seguidos de 100 mg/12-24h (infusión en 1h)	- Minociclina tiene mayor actividad intrínseca que doxiciclina y no induce resistencia en presencia del gen <i>tetK</i> . Solo está disponible la formulación para administración por vía oral - Si se indica una tetraciclina como pauta de tratamiento empírico de la celulitis debe tenerse en cuenta que no es el antibiótico más apropiado en caso de infección por estreptococo beta-hemolítico - En caso de bacteriemia o infección polimicrobiana considerar el aumento de la dosis de tigeclina a 100 mg/12h ** Embarazo: categoría D
Tigeclina	-	- 100 mg seguidos de 50 mg/12h (infusión en 1h)	
Vancomicina	-	- 15-20 mg/kg*/8-12h (infusión en 1-2h) - 35 mg/kg* seguido de 35 mg/kg/día (infusión continua)	- Si el FG es >60 mL/min o el Vd es previsiblemente elevado, administrar una dosis inicial de carga de 25-30 mg/kg - Determinar la concentración sérica a la 3ª dosis (administración intermitente) o el primer día (infusión continua) y ajustar las dosis siguientes para obtener un valle entre 15 y 20 mg/L o una concentración sostenida de 20 mg/L - Considerar la elección de otro antibiótico si la CIM de vancomicina frente a la cepa causal es >1 mg/L, el FG <40 mL/min, el paciente recibe otros fármacos potencialmente nefrotóxicos o no es posible conocer la concentración sérica de vancomicina en las 24 h siguientes a la toma de la muestra Embarazo: categoría B

IMC: índice de masa corporal. UDVP: usuario de drogas por vía parenteral

* Comentarios referidos a dosis, vías, formas de administración, necesidad de medición de la concentración sérica y posibilidad de empleo durante el embarazo. No se mencionan los posibles efectos secundarios. Los más importantes se describen en el texto

*1-2 g de amoxicilina con 200 mg de clavulánico

** Referido a peso corporal ajustado. Peso ajustado = peso ideal x 0,4 x (peso total - peso ideal)

‡ Dosis de 6-10 mg/kg de peso corporal total. En pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥40 kg/m²), es aconsejable no sobrepasar la dosis de 8 mg/kg

Referido a peso corporal total

Se desconoce la potencial toxicidad del empleo de dosis elevadas





Francisco
Álvarez Lerma

Jefe de Servicio de
Medicina Intensiva.
Hospital del Mar
(Barcelona).

Frente a la sepsis grave

Ha llegado el momento de aplicar una respuesta organizada

“El cumplimiento de las normas y recomendaciones para tratar una sepsis grave es responsabilidad de todos los estamentos sanitarios”

Aunque la sepsis es una situación mucho más frecuente que la cardiopatía isquémica o que los accidentes vasculares cerebrales su manejo en las formas de presentación más graves no se ha organizado a nivel nacional como sí lo han hecho las otras dos entidades clínicas mediante los llamados “código infarto” o “código ictus”. Y ello es así, a pesar de que las muertes debidas a las infecciones que se presentan en forma de sepsis grave o shock séptico son superiores a las muertes producidas por una lesión vascular del cerebro o por un infarto agudo de miocardio.

El abordaje clínico de la sepsis grave puede y debe mejorar. Diferentes estudios realizados en los últimos años han demostrado que la aplicación precoz de un tratamiento adecuado se relaciona de forma proporcional con la supervivencia. En ese sentido se han publicado recomendaciones para el diagnóstico, monitorización y tratamiento de

los pacientes con sepsis grave o shock séptico que han sido consensuados por expertos procedentes de numerosas Sociedades Científicas. Los esfuerzos realizados para promover



“Diferentes estudios han demostrado que la aplicación precoz de un tratamiento adecuado en la sepsis se relaciona de forma proporcional con la supervivencia”

el cumplimiento de estas recomendaciones han demostrado su utilidad para disminuir la mortalidad de estos pacientes en diferentes proporciones. Sin embargo el cumplimiento de estas recomendaciones puede mejorar y se han identificado algunos marcadores de calidad relacionados con supervivencia como es la administración de antibióticos adecuados en la primera hora tras el diagnóstico de sepsis grave.

Uno de los motivos que puede retrasar la aplicación de un tratamiento antibiótico precoz reside en la dificultad para identificar los signos de gravedad dada la amplia variedad de focos de infección y de lugares en las que pueden debutar. Las infecciones en su forma de presentación mas grave pueden ser identificadas en el domicilio de los propios pacientes o en los centros de asistencia primaria, en los servicios de urgencia de los hospitales o en las salas de hospitalización. Por otra parte, el manejo de estos pacientes en el hospital es multidisciplinar ya que intervienen los médicos presentes en los servicios de urgencia, aquellos que intervienen en los procedimientos diagnósticos (radiólogos, microbiólogos), los médicos que actúan para controlar el foco (cirujanos, radiólogos, urólogos,..) y finalmente los médicos in-



tensivistas en las fase de mayor gravedad cuando existe fracaso de algún órgano o sistema.

Para optimizar el tratamiento de las infecciones que se asocian con sepsis grave es necesario protocolizar todo el proceso de atención. La instauración de un “código sepsis” a nivel nacional que identifique los criterios de sepsis grave, fomente la formación del personal sanitario y establezca los circuitos, pruebas y tratamientos que deben de aplicarse puede lograr disminuir considerablemente la tasa de mortalidad con la que se asocia esta situación clínica en nuestro país. Es responsabilidad de las autoridades sanitarias promover su desarrollo. Para ello deben de contar con los líderes que han aportado evidencia en nuestro país y con las sociedades científicas que han elaborado protocolos de actuación frente a las distintas infecciones. El manifiesto firmado en Mallorca, el pasado mes de noviembre, por 14 sociedades científicas es el primer paso para conseguir que el “código sepsis” sea una realidad en nuestro país. El cumplimiento de las normas y recomendaciones para tratar una sepsis grave es responsabilidad de todos aquellos estamentos sanitarios comprometidos en mejorar la atención de nuestros pacientes.



Dr. Josep Mensa Pueyo

Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínic de Barcelona

Un nuevo tratamiento actúa
contra la bacteria *Clostridium
difficile* sin dañar la flora
intestinal de los pacientes”



A pesar de su alta tasa de infradiagnóstico (dos de cada tres pacientes con este patógeno no se detectan en los hospitales españoles), su incidencia ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas. Las complicaciones van desde una diarrea leve de pocos días hasta cuadros de colitis fulminante con megacolon tóxico, y puede llegar a ser mortal en un 2% de los casos. Para tratar por primera vez de manera específica la infección por *Clostridium difficile* acaba de aparecer en España un nuevo antibiótico, fidaxomicina (Dificlir™) de Astellas Pharma, un antibiótico que no daña la flora intestinal del paciente, lo que evita el riesgo de recaídas.

Dr. Mensa ¿Cuál es el perfil del paciente que se infecta por la bacteria *Clostridium difficile*?

Suele tratarse de una persona de edad avanzada, ingresada en el hospital, que ha recibido tratamiento antibiótico en las últimas semanas. Con frecuencia, el paciente se halla en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o en el periodo posoperatorio de cirugía abdominal. En general, son pacientes “frágiles” con una o más enfermedades de base tales como insuficiencia renal crónica, diabetes, cirrosis hepática o enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, en los últimos años se han empezado a observar casos de origen extrahospitalarios, especialmente en pacientes que provienen de centros geriátricos y en mujeres sanas, durante el periodo del parto.

¿Cuáles son los factores necesarios para que un paciente desarrolle una infección por *Clostridium difficile*?

Para que un paciente desarrolle infección por *Clostridium difficile* es necesario que concurren los siguientes hechos: en primer lugar el paciente debe contagiarse a través de la ingesta de esporas, presentes en el entorno hospitalario. A continuación, las esporas deben encontrar condiciones propicias para germinar, colonizar y multiplicarse en la luz del colon. Además la cepa debe ser productora de toxinas y, finalmente, la co-

El *Clostridium difficile* (CD) es una bacteria considerada actualmente como la primera causa de diarrea nosocomial en los centros sanitarios de España.

litis se desarrolla si el paciente no genera los anticuerpos necesarios para bloquear la actividad de las toxinas.

¿Por qué las personas que toman antibióticos tienen más riesgo de contraer la enfermedad?

Porque el antibiótico administrado por vía oral, que no se absorbe en el intestino delgado, y el antibiótico administrado por vía sistémica que se elimina activo a través de la bilis, cuando llegan al colon, alteran la composición de la microbiota. Algunos datos sugieren que la eliminación de ciertos componentes de la flora colónica, que intervienen en el metabolismo de los ácidos biliares, puede facilitar la germinación y multiplicación de *C. difficile*. Se ha observado que el taurocolato estimula el paso de las esporas a formas vegetativas

Dos de cada tres casos de infección por *Clostridium difficile* no se detectan en los hospitales españoles. ¿Cuál es el motivo de esta alta tasa de infradiagnóstico?

El infradiagnóstico se debe a problemas de sensibilidad de las pruebas empleadas para detección de la toxina y, en menor medida, a que el médico en algunos casos no considera este diagnóstico, especialmente cuando se trata de una forma leve de la enfermedad. El peligro de no identificar un caso es que no se toman las medidas necesarias para evitar su propagación. Algunos casos graves pueden cursar con el desarrollo de un megacolon tóxico, sin diarrea. En ocasiones, acompañado de leucocitosis importante (entre 20.000 y 40.000 leucocitos). Este cuadro puede confundirse con un abdomen agudo.

Desde diciembre de 2012, está disponible en España un nuevo tratamiento frente a la infección por *Clostridium difficile*, llamado fidaxomicina (Dificlir™), de la compañía Astellas Pharma. ¿Cuál es la principal ventaja de esta nueva terapia?

Fidaxomicina tiene varias ventajas sobre los antibióticos empleados habitualmente para el tratamiento de la colitis por *C. difficile*, vancomicina y metronidazol. En primer lugar, su actividad antimicrobiana



es más selectiva que la de estos, puesto que se limita a varias especies de *Clostridium*, especialmente a *C. difficile* y apenas tiene actividad frente a la flora gramnegativa aerobia o anaerobia del colon. En consecuencia, fidaxomicina no empeora el vacío ecológico o la disbiosis que originaron la enfermedad y no facilita la colonización por flora resistente. En segundo lugar, por su mecanismo de acción, fidaxomicina tiene efecto bactericida, disminuye la producción de las toxinas y reduce la esporulación.

Fidaxomicina logra reducir las recaídas de esta enfermedad. ¿Por qué es tan importante que un tratamiento logre evitar estas recaídas?

Las recaídas alargan el tiempo de hospitalización y obligan a aislar al paciente en una habitación individual y a implementar precauciones de contacto, incluyendo la higiene de las manos con agua y

jabón, con la consiguiente sobrecarga de trabajo para el personal de enfermería. Por otro lado, la recidiva aumenta la posibilidad de contaminación ambiental por esporas de *C. difficile* que pueden permanecer viables durante meses en el ambiente hospitalario.

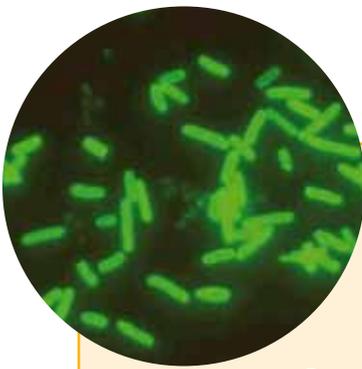
Dos trabajos comparativos de fidaxomicina frente a vancomicina, realizados a doble ciego, concluyen que la tasa de recurrencias es significativamente inferior en los pacientes tratados con fidaxomicina. La diferencia, a favor de fidaxomicina, fue mayor en los pacientes que necesitaban seguir tomando antibióticos y más concretamente en aquellos pacientes que habían tenido una primera recaída.

¿Qué porcentaje de pacientes con *Clostridium difficile* sufren recaídas de su enfermedad?

Alrededor del 20% de los pacientes con diarrea producida por *C. difficile* sufre una recaída. La probabilidad de recaída es significativamente mayor si el paciente sigue recibiendo tratamiento antibiótico o lo recibe de nuevo. Los pacientes de edad avanzada o con varias comorbilidades son más proclives a presentar recaídas frecuentes.



“A pesar de su alta tasa de infradiagnóstico, la incidencia de *C. difficile* ha ido aumentando en las últimas décadas”



Astellas, un reto continuo en el tratamiento de la infección

Desde diciembre de 2012, está disponible en España un nuevo tratamiento frente a la infección por *Clostridium difficile*, llamado fidaxomicina (Dificilir™), de la compañía farmacéutica Astellas Pharma.

El Dr. Emilio Pedrosa, director médico de Astellas Pharma, explica que “las

infecciones se encuentran entre las enfermedades de mayor prevalencia y son causa contribuyente o precipitante de mortalidad en muchas otras patologías. Pero con la aparición de los primeros antibióticos comenzaron a describirse también las primeras resistencias. Y es que los microorganismos han encontrado sistemáticamente la forma de adaptación que permite su supervivencia en entornos adversos”.

“Esto ha supuesto”, prosigue el Dr. Pedrosa, “un reto continuo en el tratamiento de las infecciones, especialmente en aquellas de adquisición hospitalaria. Astellas Pharma detectó

esta necesidad terapéutica y se comprometió con el desarrollo y comercialización de diversos antimicrobianos dirigidos a ofrecer respuesta al tratamiento de infecciones nosocomiales

graves o complicadas. Es el caso de los hongos o la bacteria *Clostridium difficile*, que generan un exceso de mortalidad y gasto sanitario en los pacientes más vulnerables”.



Una vez que un paciente ha sufrido una recaída, ¿es más probable que vuelva a recaer?

Así es. Tras una primera recaída la probabilidad de presentar un segundo episodio se acerca al 40% y aumenta en los episodios siguientes. Algunos enfermos muy frágiles pueden permanecer meses e incluso años con recaídas constantes de la enfermedad cuando abandonan el tratamiento.

¿Qué factores influyen en las recaídas por *Clostridium difficile*?

En las recaídas intervienen dos hechos: por un lado, la persistencia de las esporas de *C. difficile* en las heces y, por otro, la persistencia de la alteración de la flora intestinal. Este último es el factor más importante. La ausencia o reducción de algún componente de la

flora fecal normal permite la germinación de las esporas que, tras pasar a formas vegetativas, reinician la producción de toxinas y causan un nuevo episodio de colitis. Mientras no se reconstituya la flora normal, el paciente seguirá expuesto a repetidos episodios.

¿Por qué es tan difícil controlar estas recaídas?

Controlar las recaídas con los tratamientos empleados habitualmente es difícil, porque éstos son activos, tanto frente a *C. difficile* como frente a otros componentes de la flora fecal normal. El resultado es la curación del episodio, al precio de empeorar el deterioro de la flora fecal y colocar al paciente en una situación incluso peor que la inicial. Es decir, al no tener una actividad selectiva frente a *C. difficile*, el antibiótico tiende a empeorar más la inmunidad de colonización y facilitar las recaídas.

¿Qué otras ventajas aporta fidaxomicina al tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*?

En los ensayos clínicos realizados con pacientes que presentaban formas de colitis

por *C. difficile* de gravedad moderada, los que recibieron fidaxomicina tuvieron menos horas de duración de la diarrea, probablemente en relación con el efecto sobre la producción de toxina. Además, la tasa de mortalidad en ambos estudios fue más baja en la rama de fidaxomicina, aunque en ambos casos la diferencia no fue significativa.

¿Para qué grupo de pacientes está indicado este nuevo tratamiento?

Fidaxomicina está indicada en cualquier paciente que sufra infección por *C. difficile*, en especial si este ha tenido una primera recaída. Existen algunos grupos de pacientes en los que las ventajas del tratamiento con fidaxomicina pueden ser particularmente beneficiosas debido a la frecuencia de las recaídas y/o el riesgo de complicaciones. Entre ellos, se incluyen los pacientes con enfermedad inflamatoria del colon, los receptores de un trasplante alogénico de médula ósea, los que requieren seguir con tratamiento antibiótico y los que sufren formas graves de la enfermedad.



Fidaxomicina está indicada en cualquier paciente que sufra infección por *C. difficile*, en especial si este ha tenido una primera recaída”

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[™] fue significativamente menor comparada con vancomicina (14,14% vs. 26,02% respectivamente; $p < 0,001$).

1. DIFICLIR[™] EMA Public Assessment Report 2011.



FICHA TÉCNICA

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

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

Fidaxomicina es un sustrato de la gp-P y puede ser un inhibidor de leve a moderado de la gp P intestinal.

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 superiores respectivamente, y un aumento de la C_{max} y el AUC del principal metabolito activo OP-1118 de 9,5 veces y 4 veces superiores 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. 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
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 hepatobiliares		aumento de la alanina aminotransferasa

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

Frascos 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.

Frascos 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 100 x 1 comprimido recubierto con película (10 comprimidos recubiertos por lámina blíster; 10 láminas blíster por envase).

Blisters alu/alu unidosis precortados de 20 x 1 comprimido recubierto con película (10 comprimidos recubiertos 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

01/2013

10. PRESENTACIONES Y PRECIO

Diflicir 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/>.

REFLEXIONES SOBRE DOCUMENTOS

Prof. José Prieto

Jefe del Servicio de Microbiología. Hospital Clínico de San Carlos (Madrid)

Prof. Juan J. Picazo.

Catedrático de Microbiología Médica. Presidente de la Sociedad Española de Quimioterapia

“Los documentos de consenso son instrumentos de gran apoyo para el ejercicio profesional de numerosos médicos, porque ponen sobre la mesa problemas concretos multidisciplinares”

La medicina es compleja; los procesos son cambiantes, emergentes y multifactoriales. Un paradigma es el campo infeccioso repleto de novedades en las formas de enfermar, herramientas diagnósticas y en tratamientos y profilaxis. Los documentos de consenso son instrumentos de un apoyo inestimable para el ejercicio profesional de numerosos médicos. Entre otras razones porque pone sobre la mesa un problema concreto multidisciplinar. Ocurre en casos como la pérdida de actividad de un tratamiento el impacto de las resistencias o la vacunación de sanitarios. Son de inmediata difusión en revistas y medios; además incorporan propuestas que dan seguridad profesional.

Son imprescindibles cuando a) el tema es de gran impacto (ejemplo sepsis, vacunas...) b) existen discrepancias en función de factores poco concretos (como



en el tratamiento de EPOC) c) no hay evidencias científicas en todos los extremos del problema (diagnóstico, tratamiento, prevención... en una determinada infección) o éstos son discrepantes (en series diferentes) y d) se sospecha falta de exactitud y consistencia del asunto. Es decir situaciones complejas en las que el documento de consenso ayuda a los profesionales a tomar decisiones correctas.

En estas circunstancias, un grupo de expertos independientes es vital para aportar la adecuada diversidad cognitiva. Esta diversidad permite a) contemplar el mayor número de soluciones posibles, b) presentar enfoques inéditos del asunto c) garantizar la equidistante visión de los problemas evitando la “lealtad al grupo”, la influencia personal y autoridad de determinados miembros; es decir, el comportamiento gregario.

DE CONSENSO

Solo desde la independencia se evita repetir la información conocida por todos y, lo más importante, los errores rutinarios en el abordaje del problema.

Por qué el grupo de expertos. Está demostrado que en la vida cotidiana, la ponderación como resultado



final de un asunto es más acertada cuando la hace un grupo, cuanto más numeroso mejor, que la realizada por un solo individuo aunque éste sea un experto. Y por supuesto, son más seguras las propuestas y decisiones de un grupo de expertos que las de uno solo por muy sabio que sea. En medicina sabemos que los generalistas entienden de todo mientras los especialistas tienen un gran conocimiento, pero en un campo muy restringido. Independientemente no aportarán gran cosa a la solución de determinados problemas, pero la unión de expertos de varias especialidades, garantiza la diversidad cognitiva y la solución de cualquier problema.

Problemas de los expertos. Cuando se juntan los de un mismo campo son más prudentes pero si proceden de varias especialidades presentan un exceso de confianza, pretenden demostrar saber más de lo que

saben y no siempre sus opiniones son calibradas. Los especialistas, con su punto de vista, tienden a discrepar. Necesitan un esfuerzo constante para consensuar; además fuera de su rutinaria actividad, el especialista es perezoso y con mucha facilidad adopta una actitud gregaria. A pesar de todo las opiniones de un experto siempre serán de peor calidad que las de un grupo de expertos.

Cómo elegir

Si un especialista tiene riesgo de equivocarse, por qué va a acertar eligiendo al mejor grupo. Máxime que algunos se ofrecerán como más expertos de lo que son. Lo ideal es que el convocante se tome una cierta distancia de los expertos. Se identificará con el presidente de una sociedad o el director de una revista, u hospital, o Servicio o una autoridad administrativa o similar. Sobre los expertos es preferible encargar a las sociedades científicas, cuantas más mejor, la selección por cada una de los representantes más adecuados, según el tema, para garantizar la diversidad. Asumiendo algún error de elección, los sesgos en el documento final serán mínimos.

Por qué puede fracasar el consenso. La escasa importancia del tema, la planificación inadecuada y, sobre todo, los costes son las causas más importantes. Estos últimos se pueden reducir si se trabaja "on line". Superadas estas, los fracasos se ciñen al contenido. Se deben contemplar 3 situaciones: 1) El gregarismo de todos en torno a un miembro o grupúsculo. En este caso se pierde el concepto de debate y consenso de grupo. El documento resultante será poco más que informativo. 2) Que un miembro no haya entendido el objetivo y plan de trabajo y sea seguido por otros. Se produce el denominado "remolino circular"; cuando una hormiga lejos de su hormiguero se encuentra con una compañera perdida puede seguirla en vez de orientarla. A éstas las seguirán otras que pasen por las proximidades y terminarán todas caminando veloces en círculo hasta el agotamiento. El trabajo "on line" reduce los contactos personales entre sí evitando los remolinos circulares. 3) La independencia radical de un miembro o grupo que exige la prioridad y dominio de su especialidad sobre los demás. Tiene fácil solución. O se le ofrece un futuro documento de consenso específico sobre "su" asunto o se incorpora como un "voto particular" en un apéndice al documento.



... Los antimicrobianos de uso tópico son también antimicrobianos



¿Se pueden esperar mejoras definitivas en la sensibilidad de neumococos o E. coli frente a tetraciclinas o clo-ranfenicol cuando se siguen utilizando como tópicos?

Dr. José Prieto

Jefe de Servicio de Microbiología.
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Debido a las diferencias farmacocinéticas, interacciones, resistencias y consumo, a partir de los años 70 se inició una campaña contra las asociaciones de antibióticos en preparados comerciales hasta lograr su prohibición, solo para los sistémicos, salvo contadas excepciones. El médico indicaba los casos en que se podía administrar, por separado, más de un antibiótico.

Sensibilizado todo el mundo científico con el problema de las resistencias, desde el inicio del siglo presente se inicia un movimiento por el uso prudente y el control-restricción de antimicrobianos que culmina en España con la reciente prohibición de su uso como promotores de engorde animal y la adquisición en farmacias sin receta médica.

Con el citado panorama ¿Cuál es la foto del uso de los antimicrobianos de uso tópico? En España disponemos de más de 130 formas galénicas que se clasi-

Hace muuuuchos años me enseñaban en Farmacología que los fármacos de uso tópico debían ser: no absorbibles y de indicaciones muy precisas para evitar el efecto alergizante en contacto con la piel y las resistencias en el caso de los antibióticos.

fican según la ATC en 26 grupos A, C, D, P, R, S, pero solo en el grupo D (dermatológicos) se diferencian los D01A, 2A, 3A, 3B...). Es un indicador de la complejidad del campo de los tópicos. Recuérdese que los no tópicos pertenecen principalmente a los grupos sistémicos J-1 y antimicrobacterias (el J-4) prin-



cialmente. Otra faceta de los tópicos en España se refiere a los antimicrobianos comercializados como tales. He anotado 26 moléculas diferentes que corresponden a ¿no absorbibles? De los más utilizados, lo es efectivamente la neomicina pero, entre otros, también se utilizan como tópicos gentamicina, cloranfenicol, tetraciclina, ciprofloxacino... que se absorben de forma variable.



Otro aspecto llamativo es la tendencia de su uso. Desde hace unos 10 ó 12 años el consumo de antimicrobianos J-1 ha bajado de los 70-75 millones de envases año hasta los 45-47 millones. Sin embargo los tópicos han subido de 15 millones a 25 aproximadamente. Es decir los tópicos han pasado de constituir alrededor del 17% de todos los antibióticos, que es muy alto, a más del ¡35%! También es llamativo el coste pues, si bien se trata de presentaciones baratas generalmente, las más baratas han ido siendo retiradas o aparcadas, sustituyéndolas por otras más caras. Como media, son la mitad de baratas que la media de los fármacos en general. Pero considerando que la Administración ha controlado últimamente los precios de los más caros, sobre todo los del grupo J-1 mientras los tópicos han seguido subiendo, las diferencias se han reducido notablemente y el gasto total en absoluto es desdeñable.

Tras lo citado me asaltan algunas dudas. Ha mejorado el control farmacológico de los preparados pero ¿es que ya no valen los requisitos de los tópicos? De hecho muchos antibióticos, como ya hemos citado, ¿son tan purificados que ya no son alergizantes? y ¿qué ocurre con las asociaciones? Entre excipientes, antiinflamatorios, cicatrizantes y biocidas, incluyendo uno o varios antibióticos,

“Lo que se espera del control sobre el consumo de antibióticos, teniendo en cuenta el efecto clase, es frenar la selección de resistencias”

hay preparados que llevan 6 u 8 componentes. ¿Quién nos garantiza que no se provocan resistencias cruzadas?

En otro sentido hay pocos datos de la acción sobre la microbiota de piel y mucosas de los biocidas tópicos. Cuando tanto preocupa la acción sobre la microbiota de los antimicrobianos del Grupo J-1 ¿qué pasa con los tópicos? Actúan a altas concentraciones “in situ” pero en las proximidades de la aplicación se dan todo tipo de posibilidades teóricas, como concentraciones subinhibitorias, ventana de resistencias ó concentración de prevención de mutantes. Y está claro que las bacterias no saben de clasificaciones J-1, D...

Lo que se espera del control sobre el consumo de antibióticos, teniendo en cuenta el efecto clase, es frenar la selección de resistencias. Además, al cesar la presión selectiva, con el tiempo se podrían recuperar para el arsenal terapéutico los grupos de antibióticos “quemados”. ¿Se pueden esperar mejoras definitivas en la sensibilidad de neumococos o *E. coli* frente a tetraciclinas, cloranfenicol o trimetoprim, por ejemplo, cuando se siguen utilizando como tópicos?. Sería interesante conocer la presión de los biocidas de colirios, al drenar por el canal lacrimal, sobre los neumococos de la rinofaringe.

¿Por qué se extienden en la comunidad los *Staphylococcus* meti R? ¿Controla la Administración el complejo mundo de los tópicos? A veces pienso en los difusos límites de este campo y la facilidad para saltárselos. En resumen ¿hay seguridad absoluta? Y si no fuera así ¿Por qué se pueden adquirir sin receta a diferencia de los sistémicos? Es seguro que muchos lectores podrían quitarle la categoría de dudas a las aquí planteadas pero espero que alguien profundice en este complejo mundo de los tópicos de importancia creciente.





Fecha adoptada por Naciones Unidas desde el 22 de diciembre de 1992

El 22 de marzo, *Día Mundial del Agua*



“El agua, imprescindible para el control de las enfermedades infecciosas y de la sepsis”

Este año 2013 se ha declarado el “Año de la cooperación en el ámbito del Agua”, con el objetivo de poder proporcionar agua potable y limpia a todos los habitantes del mundo. El tema del agua y la seguridad alimentaria es una prioridad en la agenda de Naciones Unidas con tres eventos internacionales importantes: el Foro Mundial del Agua, el Día Mundial del Agua y la Semana Mundial del Agua, que abordan las relaciones entre el agua y la producción de alimentos y la forma para alimentar a las poblaciones en crecimiento dentro de los límites de nuestros recursos hídricos.

Hoy en día hay 7.000 millones de personas que alimentar en el planeta y se prevé que habrá otros 2.000 millones para el año 2050. Las estadísticas indican que todas las personas beben de 2 a 4 litros de agua a diario; sin embargo, la mayor parte del agua que “bebemos” está incorporada en los alimentos que consumimos: producir un kilo de carne de vacuno, por ejemplo, consume 15.000 litros de agua y un kilo de trigo se “bebe” 1.500 litros.



Cuando mil millones de personas en el mundo ya viven en condiciones de hambre crónica y los recursos hídricos sufren presiones, no se puede hacer como si el problema estuviera “en otra parte”. Afrontar el crecimiento de la población y garantizar el acceso a alimentos nutritivos para todos exige una serie de medidas a las que todos podemos contribuir con lo siguiente:

- Consumir productos que hagan un uso menos intensivo de agua.
- Reducir el escandaloso desperdicio de alimentos; nunca se consume el 30% de los alimentos producidos en todo el mundo y el agua utilizada para producirlos se pierde definitivamente.
- Producir más alimentos, de mejor calidad, con menos agua.
- Llevar una alimentación saludable.

EL DÍA MUNDIAL DEL AGUA FUE PROPUESTA EN LA CONFERENCIA DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EL MEDIO AMBIENTE Y EL DESARROLLO EFECTUADA EN RÍO DE JANEIRO (BRASIL) DEL 3 AL 14 JUNIO DEL AÑO 1992. DESPUÉS DE LA CONFERENCIA, LA ASAMBLEA GENERAL DE LAS NACIONES UNIDAS ADOPTÓ EL 22 DE DICIEMBRE DE 1992 LA RESOLUCIÓN QUE DECLARÓ EL 22 DE MARZO DE CADA AÑO COMO DÍA MUNDIAL DEL AGUA.

Además, el agua es un elemento fundamental para la salud, no sólo por la necesidad de su consumo diario sino también por ser imprescindible para el control de las enfermedades infecciosas y por supuesto, de la sepsis. El lavado de manos durante el cuidado de nuestros enfermos es tan importante como el mejor de los tratamientos.

Aprovechamos desde aquí para recordarlo:

¡LÁVATE LAS MANOS!

Esta acción será probablemente una de las más acertadas que puedas hacer a lo largo del día.





Diagnóstico

Candidiasis invasiva

el mejor cuidado en las situaciones más críticas



www.vircell.com

INVASIVE CANDIDIASIS (CAGTA) IFA IgG

(Ref. PCAAL)

- Técnica de **inmunofluorescencia indirecta** con un **protocolo sencillo y fácil de realizar**. Todos los reactivos se incluyen en el kit.
- Detección de **anticuerpos específicos** contra antígenos de la superficie de la pared celular de la **fase micelial** de ***C. albicans***.
- **Evita falsos positivos** mediante la **eliminación de otros anticuerpos** frente a ***C. albicans*** que se encuentran en la mayoría de los sueros humanos.
- Esta prueba está ampliamente reconocida en la literatura científica como **CAGTA (Candida Albicans Germ Tube-specific Antibodies)**

vircell 
MICROBIOLOGISTS





¿Qué hay de nuevo?

Indotecan (LMP400) y AM 13-55: dos indenoisoquinolinas con potencial para el tratamiento de la leishmaniasis visceral

Balaña-Fouce R, Prada CF, et al. Indotecan (LMP400) y AM13-55: Dos nuevas indenoisoquinolinas con potencial para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (10): 5264-70.

La leishmaniasis visceral es una enfermedad tropical emergente, causada por el protozoo *Leishmania infantum*. Actualmente no existe una vacuna eficaz contra la enfermedad, y el enfoque terapéutico se basa en derivados tóxicos de antimoniales pentavalentes (Sb^V). Por lo tanto, el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos comprenden un enfoque extremadamente importante en la lucha contra esta enfermedad.

Las DNA topoisomerasas son enzimas que están implicadas en la solución de problemas topológicos generados durante la replicación, la transcripción y recombinación de ADN. Y actualmente han sido identificadas como objetivos prometedores para la terapia contra la leishmaniasis.

A diferencia del huésped mamífero, la DNA topoisomerasa tipo IB de *Leishmania spp.* es una única proteína que hace que sea muy interesante como diana farmacológica selectiva.

En la presente investigación, se ha estudiado el efecto de dos venenos con estructura de indenoisoquinolinas (indotecan y AM13-55) frente a la DNA topoisomerasa en un modelo murino que presentaba infección con *L. infantum* en los esplenocitos, comparando a su vez su eficacia, con la de la paromomicina, probada clínicamente como fármaco leishmanicida. La potencia inhibidora de ambas indenoisoquinolinas en la DNA topoisomerasa tipo IB de *L. infantum* se evaluó *in vitro*, con resultados que muestran que indotecan fue el compuesto más activo, evitando la relajación del DNA superenrollado, lo que indica que dicho veneno presenta una actividad prometedora contra la leishmaniasis visceral.



PCR a tiempo real para el diagnóstico de una infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con importantes hemorragias digestivas

Saez J, et al. PCR a tiempo real para el diagnóstico de una infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con importantes hemorragias digestivas: Comparación con otros métodos clásicos de diagnóstico. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (10): 3233-7.

El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad diagnóstica de la cuantificación del genoma de *Helicobacter pylori* en la detección de la infección en pacientes con hemorragia digestiva alta.

El número de microorganismos se cuantificó utilizando un sistema de PCR a tiempo real que amplifica el gen de la ureasa con un control interno para

la eliminación de los falsos negativos. Se procesaron una muestra de biopsia del antro y cuerpo de cada paciente, y también se realizó la prueba rápida de la ureasa, el cultivo, el estudio histológico, la prueba de antígeno en heces y la prueba del aliento. Tomándose como *gold standard* un cultivo positivo o resultados positivos en al menos

Altas dosis de daptomicina más fosfomicina, un tratamiento seguro y eficaz para la endocarditis producida por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina

Miró JM, et al. La combinación de altas dosis de daptomicina más fosfomicina es un tratamiento seguro y eficaz para la endocarditis producida por cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles o resistentes a meticilina. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (8): 4511-5.

En esta publicación se describen los casos de tres pacientes que presentan endocarditis estafilocócica del lado izquierdo (uno de ellos tiene una endocarditis valvular protésica causada por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina [SASM] y en los otros dos pacientes la endocarditis infecciosa es causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [SARM] en válvulas nativas). Todos estos pacientes fueron tratados con altas dosis de daptomicina intravenosa (10 mg/kg/día) más fosfomicina (2 gramos cada 6 horas) durante seis semanas. Esta combinación se ensayó *in vitro* contra distintas cepas de *Staphylococcus aureus*: SASM, SARM, y cepas con resistencia intermedia a glicopéptidos; obteniéndose que la asociación de meticilina con daptomicina fue sinérgica frente al 79% y bactericida contra el 57% de las cepas.

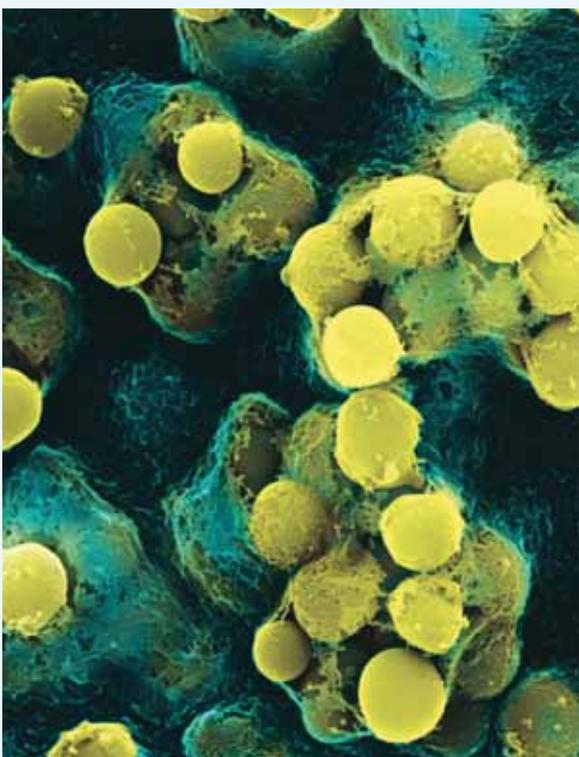


dos de las otras técnicas.

Los hallazgos obtenidos sugieren que en algunos pacientes con sangrado producido por una infección causada por *Helicobacter pylori* puede

que el diagnóstico no sea correcto por métodos clásicos, y por tanto, tales pacientes podrían beneficiarse de la mejora del diagnóstico proporcionado por la técnica de PCR a tiempo real.

Concluyendo con estos resultados que esta combinación de antibióticos merece un mayor estudio clínico.



Caracterización de una nueva metalo- β -lactamasa, IMP-28, de *Klebsiella oxytoca* en un aislamiento clínico realizado por españoles

Pérez-Llarena FJ, et al. Characterization of a novel IMP-28 metallo- β -lactamase from a Spanish *Klebsiella oxytoca* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(8): 4540-3.

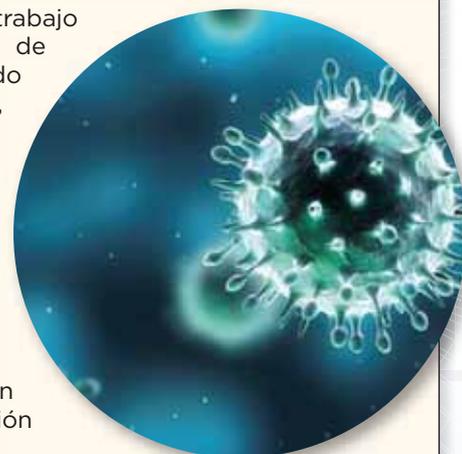
Recientemente se ha descubierto en Madrid una nueva cepa de *Klebsiella oxytoca* que contiene una nueva metalo-beta lactamasa de tipo IMP. El gen *bla_{IMP-28}* es parte de un integrón de clase 1 localizado cromosómicamente. El análisis de sensibilidad ha mostrado que los valores del IMP-28 $k_{cat/Km}$ para la ampicilina, ceftazidima y cefepima y, en menor medida, imipenem y meropenem, son claramente inferiores a los de IMP-1.

Con estos datos se promueve que la mutación His306Gln puede inducir modificaciones importantes del bucle L3 y, por lo tanto, de la accesibilidad y la hidrólisis de sustrato, y ser la razón principal de este comportamiento.

Una nueva técnica PCR a tiempo real basada en "gotitas aceleradoras" puede detectar el virus de la gripe humana en menos de 30 minutos

Matsuda K, et al. A novel high-speed droplet-polymerase chain reaction can detect human influenza virus in less than 30min. *Clin Chim Acta* 2012; published ahead of print June 29, 2012.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.06.026>

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica ampliamente utilizada en el diagnóstico de infecciones víricas. En este estudio se ha intentado desarrollar una nueva técnica de PCR a tiempo real para el virus de la gripe basada en "gotitas aceleradoras", ya que la detección rápida del virus de la influenza es útil para la toma de decisiones terapéuticas. En los ensayos se evaluó el tiempo de reacción, la eficiencia de amplificación, la sensibilidad y la especificidad de la PCR. Los resultados del trabajo mostraron que el tiempo de reacción del nuevo método de PCR fue de 28 minutos, mientras que la duración de la PCR llevada a cabo en el termociclador convencional fue de 80 minutos. Además, la nueva PCR mostró una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Por lo que se concluye que la nueva PCR de "gotitas aceleradoras" se puede utilizar como un ensayo rápido para la detección del virus de la influenza.



infección

Órgano Profesional de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)

y vacunas

La publicación profesional con contenidos exclusivos y colaboradores de prestigio que reciben...

- › Todos los microbiólogos clínicos de España.
- › Gerentes de hospitales.
- › Responsables de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.
- › Responsables de Gestión y Suministros.
- › Responsables sanitarios de las Administraciones Públicas.

Si desea recibir de forma gratuita la revista *Infección y Vacunas* envíenos un e-mail a:

suscripciones@institutoblelu.com





Certeza absoluta

Es su muestra

Experimente la tranquilidad total que garantiza la calidad de los consumibles de Eppendorf. Pida su muestra gratis en www.eppendorf.es/muestras y compruébelo usted mismo.

No comprometa sus resultados:

- > Características únicas para hacer sus tareas de rutina más rápidas y fáciles
- > Sin riesgo de contaminar sus muestras con sustancias presentes en el plástico
- > Grados de pureza adaptados para satisfacer los más altos requisitos



Agenda

Congresos 2013

XVII Congreso SEIMC

Fechas: Del 29 al 31 de mayo de 2013.

Lugar: Zaragoza.

http://www.seimc.org/congresos/index.asp?apV=congresos&apV1=seimc&apV0=congresos_index_txt.htm

XII Congreso Nacional de Virología (XII CNV)

Fechas: Del 9 al 12 de junio de 2013.

Lugar: Burgos.

<http://cab.inta-csic.es/congresovirologiasev2013/>

6th Trends in Medical Mycology

Fechas: Del 11 al 14 de octubre de 2013.

Lugar: Copenhagen, Dinamarca

http://www.timm2013.org/en/Introduction_20_70.html

6th Advances Against Aspergillosis

Fecha: 27 de febrero al 1 de marzo de 2014.

Lugar: Madrid.

<http://www.AAA2014.org>



Preocupa... Acercas de la sepsis...

- Nos preocupa que el aumento de la edad poblacional y el mayor número de procesos invasores aumente el número de casos de sepsis en nuestra población.
- Nos preocupa que no se realice formación continuada en sepsis.
- La sepsis es una de las complicaciones más graves dentro de los procesos infecciosos y tiene una gran morbo-mortalidad, que disminuye considerablemente cuando se diagnostica a tiempo y se inicia el tratamiento lo antes posible. Por esto, es importante que el personal sanitario este preparado y coordinado para el manejo de esta patología.
- Nos preocupa que los recortes sanitarios que se están realizando no permitan lograr estos objetivos.



- El trabajo multidisciplinar en la sepsis es fundamental. La coordinación de diferentes especialidades es básica para el manejo de los pacientes con sepsis. Nos preocupa que no existan grupos multidisciplinarios en los centros sanitarios prepara-

dos para ello, ya que consideramos que deben formarse unidades específicas de sepsis que aumenten la eficacia en el manejo de estas situaciones.

Dra. **Paloma Merino**

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 (PPB); Endocarditis infecciosa del lado derecho (ED) 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 solitarias. 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 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 izquierdo o sospechada debida 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. **Detenido 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 CL_{CR} < 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: IPPBC sin bacteriemia por *S. aureus* Aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min. Recomendación de dosis: 4 mg/kg una vez al día. Comentarios: (-). Aclaramiento de creatinina: < 30 ml/min. Recomendación de dosis: 4 mg/kg cada 48 horas. Comentarios: (1), (2). Indicación de uso: EID o IPPBC asociadas con bacteriemia por *S. aureus* Aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min. Recomendación de dosis: 6 mg/kg una vez al día. Comentarios: (-). Aclaramiento de creatinina: < 30 ml/min. Recomendación de dosis: 6 mg/kg cada 48 horas. Comentarios: (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 hemodilísis (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. **Detenido 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 antibiótico 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. **ED causada por *Staphylococcus aureus*** Los datos clínicos sobre el uso de Cubicin en el tratamiento de la ED 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 enterocólicas.** 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 enterocólicas, 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* (CDC) con Cubicin (ver sección Reacciones adversas). Si se confirma o sospecha la DAD, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Cubicin e instaurar una terapia adecuada según esté indicado clínicamente. **Interacciones fármaco-enzimas de laboratorio.** Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (PT) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se realiza para la valoración cruzada reactivos de la tromboplastia recombinante (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción/Creatina fosfoquinasa y miopigita). 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 miositis, mioglobulinemia y rabdomiolisis (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 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 miopatia. 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 hemodilísis (CAPD) y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatia (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciprofloxacina); 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 miopatia, 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 miopatia; 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 puedan 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 han notificado recurrencia de la neumonía eosinofílica en relación a la reexposición. Los pacientes que desarrollen estos signos o síntomas mientras están recibiendo Cubicin deben ser sometidos a una evaluación médica rápida, incluyendo, si es necesario, lavado broncoalveolar, para excluir otros 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. **Detenido 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 miopatia (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 administra 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/m² pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC₀₋₂₄ (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 miopatia (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 miopatia 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 miopatia. 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 o 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 media más elevada de daptomicina en la leche fue de 0,045 mg/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 frecuencia \geq 1/100 < 1/10) son: infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Fungemia. **RA:** No conocida. **RA:** Diarrea asociada a *Clostridium difficile***. **COS:** Trastornos de la sangre y del sistema linfático. **RA:** Frecuente. **RA:** Anemia. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Trombocitopenia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR). **RA:** Rara. **RA:** Tiempo de protrombina (TP) prolongado. **COS:** Trastornos del sistema inmunológico. **RA:** No conocida. **RA:** Hipersensibilidad** (notificaciones espontáneas aisladas) con síntomas que incluyen, entre otros: angioedema, erupción cutánea por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobuloso con afectación de la membrana mucosa y sensación de tumefacción orofaríngea. **RA:** No conocida. **RA:** Anafilaxis**. **RA:** No conocida. **RA:** Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, respiración silbante, parestia, rigidez, sordera sistémica, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto. **COS:** Trastornos del metabolismo y de la nutrición. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Disminución del apetito, hiperpalemia, desequilibrio electrónico. **COS:** Trastornos psiquiátricos. **RA:** Frecuente. **RA:** Ansiedad, insomnio. **COS:** Trastornos del sistema nervioso. **RA:** Frecuente. **RA:** Mareos, cefalea. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Paraleisia, trastornos del gusto, temblor. **RA:** No conocida. **RA:** Neuropatía periférica**. **COS:** Trastornos del oído y del oído interno. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Vértigo. **COS:** Trastornos cardíacos. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Taquicardia supraventricular, extrasístole. **COS:** Trastornos vasculares. **RA:** Frecuente. **RA:** Hipertensión, hipotensión. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Sofocos. **COS:** Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. **RA:** No conocida. **RA:** Neumonía eosinofílica**, tos. **COS:** Trastornos gastrointestinales. **RA:** Frecuente. **RA:** Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Dispepsia, glositis. **COS:** Trastornos hepatobiliares. **RA:** Frecuente. **RA:** Niveles anormales de la función hepática* (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)). **RA:** Rara. **RA:** Ictericia. **COS:** Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. **RA:** Frecuente. **RA:** Exantema, urticaria. **COS:** Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo. **RA:** Frecuente. **RA:** Dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK). **RA:** Poco frecuente. **RA:** Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, aumento de la lactato sérico deshidrogenasa (LDH). **RA:** No conocida. **RA:** Rabdomiolisis**. **COS:** Trastornos renales y urinarios. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Deterioro de la función renal, incluyendo fallo renal e insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica. **COS:** Trastornos del aparato reproductor y de la mama. **RA:** Poco frecuente. **RA:** Vaginitis. **COS:** Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. **RA:** Frecuente. **RA:** Reacciones en el lugar de la inyección, parestia, astenia. **RA:** Poco frecuente. **RA:** 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. * Aunque la incidencia elevada de neumonía eosinofílica asociada con daptomicina es desconocida, hasta la fecha la tasa de notificaciones espontáneas es muy baja (< 1/10.000 pacientes). * En algunos casos de miopatia con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaban también valores de transaminasas elevadas. 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. * 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 toxicidad 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 hemodilísis (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 físico 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 diluido, ver sección Periodo de validez. **Naturalaleza y contenido del envase.** Viales individuales de 10 ml de vidrio transparente tipo 1 con tapones de goma tipo 1 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 ml 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, cefazidima, 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 niveles 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 debe realizar de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited, Wimborne Road, Hordsham, 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.

CUBICIN BOLO INTRAVENOSO DE 2 MINUTOS

ACERTAR DESDE EL PRINCIPIO
ES LA MEJOR MEDICINA

 **CUBICIN**[®]
daptomicina

EFICACIA

- ▶ Único antibiótico aprobado en los últimos 30 años para tratar bacteriemia y endocarditis bacteriana del lado derecho^{1,2}.
- ▶ Actividad bactericida frente a una amplia gama de bacterias grampositivas incluyendo tanto SARM y SASM^{3,4}. 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 días¹.

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 paciente⁵.

 **NOVARTIS**

 **CUBICIN**[®]
daptomicina

Bibliografía

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