



8 **3** Editorial  
Reemergencia de la Tos ferina.  
Una enfermedad vacunable

**18** Mesa redonda  
La Tos ferina.  
Un problema de Salud Pública en  
España

**30** Tribuna  
Dr. David Moreno.  
Calendario de vacunación único

**38** Congreso de la SEQ  
Programa científico  
XII Congreso Nacional - SEQ 2013

Edita: Instituto LeBlu

08

# infección *y vacunas*

Año 2 – Julio 2013

Órgano Profesional de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)



**Entrevista:**  
**Dr. Luis Salleras  
Sanmartí**

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Universidad de Barcelona

Actualidad

**Presentación del consenso  
del Grupo de Trabajo de Tos ferina 2013**

# Tos ferina en España

**ESTRATEGIAS  
DE PREVENCIÓN  
Y CONTROL**

> Magda Campins > Ángel Gil > Anna Goncé > Fernando González > Fernando Moraga

Infección y Vacunas. Órgano Profesional de la SEQ



**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.



Órgano Oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia: Infección y Vacunas (SEQ)  
Publicación bimestral/nº 8/Año II Julio 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  
riyv@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@institutobleblu.com  
www.institutobleblu.com

**Publicidad**  
Instituto LeBlu  
publicidad@institutobleblu.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

## Reemergencia de la Tos ferina Una enfermedad vacunable



Las enfermedades vacunables siguen causando hoy en día una gran morbi mortalidad, a pesar de que el uso de estas vacunas evita un gran número de casos y se disminuye la gravedad en los pacientes que las padecen si se establecen campañas de vacunación según grupos de edad y de riesgo adecuados, se aplican estrategias sanitarias eficientes, se realiza formación al personal sanitario y se concientiza a la población.

Desde que en el siglo XVIII Edward Jenner realizara las investigaciones científicas sobre la vacunación frente a la viruela, se han desarrollado numerosas vacunas que han sido probablemente el avance sanitario que mayor número de vidas ha salvado.

A pesar, de los datos que avalan sin duda la vacunación, existen aún hoy en día coberturas vacunales bajas (o mejorables) y sorprende que el grupo de personal sanitario sea uno de los que no se vacunan de manera masiva en enfermedades como la gripe. Por este motivo, las medidas que tomemos para facilitar la vacunación son fundamentales.

En este número 8 de la revista *Infección y Vacunas* hablamos sobre la tos ferina, una enfermedad vacunable y que sigue causando una alta morbi mortalidad en nuestro país. Para entender el problema y las medidas que son necesarias contamos con una entrevista al Dr. Luis Salleras y en la mesa redonda, moderada por la Dra. Magda Campins, participan diferentes especialistas que nos explican la situación actual de la enfermedad en nuestro país.

Igualmente, en la sección de "Formación continuada" aparece un resumen del Consenso de Tos ferina realizado por diferentes sociedades científicas españolas donde se precisan los grupos de riesgo que deben ser vacunados.

Esperamos que sea de vuestro interés y que, como siempre, toda esta información pueda ser de utilidad para el desarrollo de vuestra carrera profesional.

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



## 3

**Editorial.** *Reemergencia de la tos ferina. Una enfermedad vacunable.* Prof. Juan J. Picazo.

## 6

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



• **Presentación en Madrid del consenso del Grupo de Trabajo.** Durante la celebración de una mesa redonda sobre tos ferina desarrollada en el Hospital Clínico de Madrid.

## 8

**Actualidad.**

• **Presentación del consenso del Grupo de Trabajo de tos ferina.** El documento se presentó en un acto celebrado en Barcelona.



## 14

**Entrevista.** **Dr. Lluís Salleras Sanmartí.**

Catedrático de Medicina Preventiva de la Universidad de Barcelona y presidente del Consejo de la Agencia de Salud Pública de Cataluña.

*“Hay que seguir una estrategia vacunal para controlar la hiperendemia actual de tos ferina en España”.*



## 12

**El Día de...** Día Mundial de la Asistencia Humanitaria.

## 26

**Escenario.** Los males de doña Angelines. Casos reales relacionados con distintos agentes infecciosos desarrollados por el Dr. Javier Candel.



## 28

**Formación Continuada.** *“Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control”.* Por el Dr. Fernando González Romo.

## 30

**Tribuna.** *“Hacia un calendario de vacunación único en España... pero de mínimos”.* Por el Dr. David Moreno Pérez. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP).



## 18

**Mesa redonda.**

**Reemergencia de la tos ferina. Un problema de Salud Pública también en España.**

**Participantes:** Dr. Fernando González; Profesor Ángel Gil; Dr. Fernando A. Moraga y Dra. Anna Goncé.

**Moderadora:** Dra. Magda Campins.

La reemergencia de la tos ferina es hoy un problema de salud pública, con aparición de brotes epidémicos importantes en España y en muchos países de nuestro entorno.



## 4

**Infección**

**36** **Protocolos sanitarios.** *Revisión del programa de vacunación frente a la tos ferina en España.* Ponencia de Programa y Registro de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS.



XII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUIMIOTERAPIA  
MADRID 2-4 OCTUBRE 2013

**44** **Divulgación científica.**

Noticias de actualidad nacionales e internacionales relacionadas con las últimas investigaciones desarrolladas en cualquier ámbito de la Ciencia.



**38** **XII Congreso de la SEQ.** Se desarrollará durante los días 2-4 de octubre de 2013 en el auditorio del Pabellón Docente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.



**40** **Opinión.** *“Infección y emancipación”.* Por el Dr. José Prieto. Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

**46** **Sesiones científicas.** *“Novedades relevantes sobre la infección por Clostridium difficile”.* Estudio Europeo de Prevalencia de la ICD: EUCLID.

**52** **¿Sabías que... “Curiosidades sobre la tos ferina”.** Por el Dr. Fernando A. Moraga. Presidente de la Sociedad Catalana de Pediatría.

**56** **Noticias de Empresas.** Noticias breves de la actualidad empresarial del sector científico-sanitario.

**58** **Agenda.** Congresos, cursos...



### Fe de erratas

En el anterior número de *Infección y Vacunas* dedicado a “Medicina tropical y del viajero” se publicó un artículo de la sección “Escenario” titulado **“Un médico en el trópico”** con la autoría del Dr. Francisco Javier Candel, cuando en realidad este trabajo debería haber ido firmado por el **Dr. Israel Gestoso Morote. Microbiólogo y Tropicalista Clínico.**



Por María del Carmen López Díaz



## La respiración de cada persona se asocia con su masa corporal

Una nueva investigación publicada en *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* señala que, el contenido de la respiración de una persona podría indicar su grado de susceptibilidad para ganar peso y acumular grasas.

En concreto, los resultados apuntan que las personas cuya respiración contiene altas concentraciones de hidrógeno y metano tienen mayor riesgo de tener un índice de masa corporal y un porcentaje de grasas mayores. La presencia de los dos gases señala la presencia de un microorganismo (*M. smithii*) que favorece en gran medida la obesidad.

“Normalmente, los microorganismos que habitan en el tracto digestivo se presentan en equilibrio y benefician a la persona convirtiendo los alimentos en energía”, comentó Ruchi Mathur, director del Departamento de Endocrinología del Centro Cedars-Sinai de Los Ángeles y autor principal del estudio. “Sin embargo, cuando este microorganismo aparece en exceso, puede alterar este equilibrio y provocar un aumento de peso y una mayor acumulación de grasa en el huésped”. Este hecho es debido a que estudios previos demostraron que el *M. smithii* es el microorganismo predominante en tracto gastrointestinal responsable de la producción de metano.

**Referencia:** *Diario Médico* (marzo 2013)

## Una nueva pintura para reducir la infección nosocomial

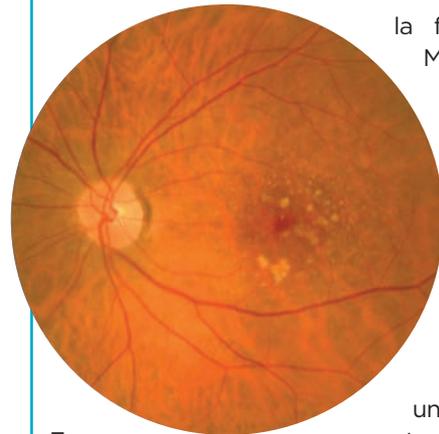
Según datos de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, en la actualidad existen más de 300.000 casos de contagios producidos por agentes infecciosos en pacientes hospitalizados. En concreto, el paciente ingresado puede sufrir infecciones fundamentalmente por cinco microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus hirae*, *Aspergillus niger* y *Escherichia coli*.

El Grupo Zeltia, una empresa del sector químico, ha creado una pintura adecuada para entornos sanitarios como medida para reducir las incidencias de infecciones nosocomiales en nuestro país. Esta pintura “contribuye a evitar que los microorganismos patógenos se multipliquen en las paredes pintadas de los centros”, según René Petit, director del Servicio Técnico y Desarrollo de *Xylazel*.

**Referencia:** *Diario Médico* (junio 2013).



## Degeneración macular y aterosclerosis producidas por la acumulación de colesterol



En un estudio publicado en *Cell Metabolism*, en el que se ha trabajado con células humanas y de ratones, los investigadores de

la facultad de Medicina de la Universidad de Washington (Estados Unidos) han descubierto que existe una conexión entre el colesterol y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la aterosclerosis.

Dichos investigadores hallaron una

## La probabilidad de que *Anopheles atroparvus* extraiga sangre de humanos es baja

Un trabajo publicado en *Malaria Journal*, realizado por el equipo del CSIC en la Estación Biológica de Doñana concluye que *Anopheles atroparvus*, principal vector de la malaria en España en el pasado, prefiere alimentarse de mamíferos de pelo antes que de humanos, pese a que utilice refugios



## ALTOS NIVELES DE OMEGA 3 DISMINUYEN LA MORTALIDAD EN MAYORES

Según un estudio de la Harvard School of Public Health, que se publica en *Annals of Internal Medicine*, las personas mayores con altos niveles de Omega 3 en sangre podrían reducir el riesgo de muerte hasta el 27 por ciento, y la mortalidad cardiovascular en un 35 por ciento.

El Estudio de Salud Cardiovascular en el que se han analizado los datos de unas 2.700 personas mayores

de 65 años, ha obtenido como resultado que los ancianos con mayores niveles de Omega 3 en sangre vivían, de media, 2,2 años más.

“La mejor inversión es pasar del no consumo a tomar dos raciones de pescado graso a la semana”, dice Darius Mozaffarian, autor principal.

**Referencia:** *Diario Médico* (abril 2013).

nueva vía de cómo los depósitos de colesterol contribuyen a la degeneración macular y a la aterosclerosis, e incluso al crecimiento de los vasos sanguíneos en ciertos tipos de cáncer.

Este trabajo se centra en los macrófagos que permiten a las células inmunes eliminar el colesterol y las grasas de los tejidos. En la degeneración macular, la acumulación en exceso del colesterol comienza a aparecer a medida que pasan los

años y nuestros macrófagos comienzan a tener un funcionamiento defectuoso.

Paul A. Cibis, profesor de oftalmología y ciencias visuales, y su equipo hallaron macrófagos de ratones y pacientes de mayor edad con degeneración macular que presentaban unos niveles inadecuados de la proteína ABCA1, que elimina el colesterol de las células.

**Referencia:** *Diario Médico* (abril 2013).

## USO DE DULOXETINA PARA REDUCIR EL DOLOR PRODUCIDO POR LA QUIMIOTERAPIA

Según un estudio publicado en *JAMA*, llevado a cabo por Ellen M. Lavoie Smith, de la *University of Michigan School of Nursing*, y sus colaboradores, el uso de la duloxetina durante cinco semanas reducía el dolor producido en los pacientes tratados con quimioterapia.

Esta investigación se realizó con la colaboración de 231 pacientes mayores de 25 años. Se suministró a los pacientes duloxetina seguida de placebo o placebo seguido de duloxetina. El proceso de elección requería que los pacientes presentasen un nivel de dolor de cuatro en una escala del uno al diez, representando el dolor inducido por la quimioterapia, tras haber recibido tratamientos de plactaxel, taxano u oxaliplatino.

Los investigadores hallaron que al final y al principio del tratamiento, los pacientes del grupo que recibió duloxetina presentaron mayor reducción promedio del dolor que aquellos del grupo que recibió placebo.

**Referencia:** *Diario Médico* (abril 2013).



construidos por el hombre para descansar tras alimentarse.

Dicho trabajo ha sido coordinado por Ramón Soriguer, Jordi Figuerola, Santiago Ruiz y Josué Martínez de la Puente. Según ha explicado Martínez de la Puente, el equipo ha querido conocer mejor la dinámica y los mecanismos de transmisión de patógenos a través del estudio del patrón de la dieta de diferentes tipos de mosquitos, principalmente del *Anopheles atroparvus*. Para ello, “buscamos explícitamente mosquitos alimentados en áreas de reposo para capturarlos específicamente”, y analizar la sangre localizada en el abdomen para identificar a los hospedadores.

Según Martínez de la Puente, la muestra contó con 171 mosquitos, reclutados principalmente de mamíferos de pelo de diferentes tamaños: perros, roedores, caballos, etcétera. Esto indica que en presencia de otros potenciales hospedadores hay baja probabilidad de que se alimenten de una persona. No obstante, estos patrones pueden variar en función del medio ambiente.

**Referencia:** *Diario Médico* (junio 2013).



El documento se presentó en un acto celebrado en Barcelona

# Presentación del consenso del Grupo de Trabajo de Tos ferina 2013



*“Las principales estrategias recomendadas en los últimos años en muchos países son la vacunación sistemática del adolescente, la vacunación sistemática del adulto y la estrategia del nido (cocooning strategy)”*

**E**l grupo de trabajo, coordinado por la doctora Magda Campins, ha contado con la colaboración de cinco sociedades científicas: Asociación Española de Vacunología (Fernando Moraga-Llop y José M<sup>a</sup> Bayas); Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (Magda Campins y Luis Salleras); Asociación Española de Pediatría

(David Moreno y Javier de Arístegui); Sociedad Española de Quimioterapia: Infección y Vacunas (Ángel Gil y Fernando González-Romo); y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (Anna Goncé). El trabajo del grupo se ha publicado en el número de abril de la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.



Hace casi medio siglo (desde 1965) que la vacuna de la tos ferina está incluida en el calendario de vacunaciones infantil en España. A pesar de la importante disminución de la incidencia de esta enfermedad, al igual que ha ocurrido en otros países con altas coberturas vacunales, la reemergencia de la tos ferina es hoy un problema de salud pública, con aparición de brotes epidémicos importantes en muchos países. Esta reemergencia se ha producido con un cambio del patrón epidemiológico respecto a la edad típica de aparición de la enfermedad. La característica distribución bipolar de la tos ferina afecta a los lactantes menores de seis meses, a los adolescentes

y adultos. En los lactantes, aparece en los menores de dos meses que todavía no han iniciado el programa de vacunación y en los que tienen entre dos y seis meses de edad que aún no han completado la primovacuna. En los adolescentes y adultos, porque la inmunidad vacunal se pierde con el tiempo, a partir de los cuatro años de la última dosis, y porque la eficacia de la vacuna es limitada y oscila entre el 74% y el 89%.

Esta situación de riesgo de tos ferina para el lactante pequeño, por su mayor gravedad y letalidad, ha dado lugar a la recomendación de distintas estrategias vacunales desde el año 2001, con la finalidad de proteger en especial a los adolescentes y los adultos, que casi siempre son el caso primario de contagio. Las principales estrategias recomendadas en los últimos años en muchos países son la vacunación sistemática del adolescente, la vacunación sistemática del adulto y la estrategia del nido (*cooconing strategy*) de convivientes domiciliarios (familiares y no familiares) y no domiciliarios (personal sanitario en contacto con lactantes y de guarderías) del lactante. No obstante, en octubre de 2011 los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicaron una nueva recomendación: la vacunación de la embarazada a partir de la semana 20 de gestación con vacuna dTpa, para proteger al lactante, especialmente al menor de cuatro meses de edad. La situación



Reunión de Consenso en Barcelona.

epidemiológica de la tos ferina en Estados Unidos, en particular durante el año 2010, con importantes brotes, como el de California que afectó a 10.000 personas, y el aumento del número de muertes en el lactante hasta los tres meses de edad (en el último decenio se ha multiplicado por 3,5 en relación a la década de 1980: 175 frente a 49), han obligado a las autoridades sanitarias a incluir esta recomendación, que recientemente se ha extendido a otros países como Reino Unido, Argentina, Nueva Zelanda, Canadá y Colombia.

Todos estos aspectos fueron debatidos en la sesión de presentación del documento y se incluyen de forma extensa y detallada, apoyada por toda la evidencia científica disponible, en el artículo publicado.

**EN UN ACTO CELEBRADO EN BARCELONA, EN LA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD DE CATALUÑA Y DE BALEARES, SE PRESENTÓ RECIENTEMENTE EL DOCUMENTO CON LAS RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE TOS FERINA SOBRE LA SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TOS FERINA EN ESPAÑA, LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL, ASÍ COMO LA PROBLEMÁTICA DE LA REEMERGENCIA DE ESTA ENFERMEDAD.**



de izquierda a derecha,  
Gema Codina, Fernando  
Moraga-Llop, José M<sup>a</sup>  
Bayas, Magda Campins y  
Anna Goncé.

Las medidas deben ser apoyadas por la Administración Pública y los organismos sanitarios oficiales

# Presentación en Madrid del Consenso del Grupo de Trabajo de Tos ferina 2013

*“Es necesario concienciar a toda la población de la importancia de llevar a cabo la vacunación entre los colectivos implicados en la enfermedad”*



Hace unos días, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, se realizó una mesa redonda sobre tos ferina en la que participaron la Dra. Dolores Barranco, técnico de apoyo del Servicio de Prevención de la Enfermedad de la Comunidad de Madrid, el Dr. González Romo, especialista en Microbiología Clínica; el Dr. Ángel Gil, catedrático de Medicina Preventiva de la Universidad Rey Juan Carlos; el Dr. Jesús Contreras, pediatra del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid, y el Dr. Ignacio Cristóbal García, especialista en Ginecología.

En el marco de esta mesa redonda, en donde se trataron distintos aspectos a tener en cuenta sobre la

reemergencia, prevención y control de la tos ferina en España, el Dr. González Romo, y el Dr. Ángel Gil, presentaron a todos los asistentes el consenso del Grupo de Trabajo de Tos ferina.

En la mesa redonda, además de subrayar los aspectos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad, como se ha hecho ya en el consenso y en diferentes foros, uno de los temas más interesantes que se trató es el de la necesidad de concienciar a toda la población de la importancia de llevar a cabo la vacunación entre los colectivos implicados en la enfermedad (no sólo entre niños y adolescentes, sino también en adultos, en especial aquellos adultos que tienen relación directa con la población lactante, como padres, cuidadores, pediatras, embarazadas, etcétera).

Estas medidas deben ser apoyadas por la Administración Pública y los organismos sanitarios oficiales. La concienciación en el personal sanitario es igualmente una de las estrategias claves para poder aumentar las coberturas vacunales y, en consecuencia, que disminuya la transmisión de una enfermedad potencialmente mortal, como es la tos ferina.



## 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.

# 19 de agosto, Día Mundial de la Asistencia Humanitaria

En reconocimiento a aquellos que se enfrentan al peligro y a la adversidad para ayudar a otros

EL DÍA MUNDIAL DE LA ASISTENCIA HUMANITARIA, CELEBRADO EL 19 DE AGOSTO, ES UNA OPORTUNIDAD PARA CELEBRAR EL ESPÍRITU DE LAS PERSONAS QUE AYUDAN A OTRAS. ESTE DÍA ESTÁ DEDICADO A RECONOCER EL TRABAJO DE AQUELLOS QUE SE ENFRENTAN AL PELIGRO Y LA ADVERSIDAD PARA AYUDAR A LOS DEMÁS, SIN IMPORTAR QUIÉNES SON Y DÓNDE SE ENCUENTRAN.

La asistencia humana es en realidad tan antigua como la propia humanidad, ya que todo acto de ayudar a otro u a otros seres humanos desfavorecidos por una catástrofe, una guerra, una epidemia, etc, son en sí mismos acciones humanitarias. Por ejemplo, en la Edad Media, congregaciones religiosas ayudaban a las personas desfavorecidas y que quedan sin amparo gubernamental (los Lazaristas que asistían a leproso). Sin embargo, el concepto como tal se remonta a la creación de la Cruz Roja como una organización para prestar ayuda a los heridos de las guerras que asolaban Europa en el siglo XIX. Henry Dunant fue su fundador, cuando por causas del azar presenció la batalla de Solferino entre el ejército francés y austriaco en tierra italiana, donde murieron miles de soldados heridos por falta de asistencia. Dunant vio como los vecinos de los pueblos cercanos una vez finalizada la batalla iban a ayudar a los heridos sin importar el bando diciendo "*Tutti fratelli*" (Todos hermanos). Escribió el libro "Recuerdo de Solferino" y posteriormente logró que en Ginebra se firmara un tratado que era el germen de la Cruz Roja, de la que fue expulsado años después porque siempre se mantuvo muy activo frente al concepto de ayuda, humanidad e imparcialidad, conceptos no siempre sencillos ni fácilmente aplicables. En la actualidad se siguen discutiendo los principios que se reafirmaron en la Conferencia Internacional de la Cruz y de la Media Luna Roja el 12 de agosto de 1949. Posteriormente, tras los horrores de la II Guerra Mundial, se reactivaron las iniciativas para ayudar a los desfavorecidos y empezaron a aparecer or-

Día mundial de la asistencia humanitaria  
ayudarse unos a otros // 19 de agosto



Dra. Paloma Merino

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

ganismos muy parecidos a los que hoy conocemos como Organizaciones No Gubernamentales. Tiempo después, el foco de occidente empezó a posarse sobre el mal llamado Tercer Mundo, donde la situación "base" de estos países hace de su población una población muy vulnerable ante cualquier adversidad.

El **19 de agosto** fue designado Día Mundial de la Asistencia Humanitaria por la resolución 63/139 "Fortalecimiento de la coordinación de la asistencia humanitaria de emergencia que prestan las Naciones Unidas", adoptada por la Asamblea General después del ataque con bomba a la sede de las Naciones Unidas en Bagdad.

Con este día se quiere homenajear a todas las personas que dedican sus vidas a ayudar a otros.

Desde la Revista Infección y Vacunas queremos unirnos al día Mundial de la Asistencia Humanitaria, recordando que el mundo empieza en cada uno de nosotros, pero que no se acaba ahí, y que cualquier día y cualquier acción que tenga en cuenta al otro, es un buen día y es el día de la Acción Humanitaria.

LA HERRAMIENTA MÁS AVANZADA EN EL DIAGNÓSTICO  
DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

## QuantiFERON®-TB Gold



— Preciso y efectivo

— Específico y sensible para la Infección Tuberculosa Latente

— Resultados fiables y reproducibles

— Buena relación coste-beneficio

# Dr. Lluís Salleras Sanmartí

Catedrático de Medicina Preventiva de la Universidad de Barcelona.

Presidente del Consejo de la Agencia Salud Pública de Cataluña (ASPC).



Después de ímprobos esfuerzos se ha alcanzado recientemente un acuerdo sobre un calendario vacunal de mínimos para su aplicación en todo el Estado español”

su opinión sobre la reciente unificación del calendario vacunal español.

**Dr. Salleras, la tos ferina puede ser una enfermedad grave. ¿Cuáles son los grupos de edad en que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en España? ¿Es la tos ferina una enfermedad de declaración obligatoria?**

La tos ferina es una enfermedad potencialmente grave cuando la padecen niños menores de un año de edad y sobre todo los menores de tres meses.

La vacuna antipertusis ha sido ampliamente utilizada durante los últimos cincuenta años en los países actualmente desarrollados, habiendo conseguido una importante reducción en la incidencia de la enfermedad en la edad infantil. La excepción fueron los países que durante algún tiempo suspendieron (Suecia) o redujeron (Inglaterra) la administración de la vacuna de células enteras en los niños, como consecuencia de la gran alarma social generada

**E**l Profesor Lluís Salleras Sanmartí es catedrático de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, presidente del Consejo de la Agencia de Salud Pública de Cataluña (ASPC) y, durante 20 años, fue director de Salud Pública del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalitat de Catalunya. En el sector científico-sanitario está considerado uno de los máximos exponentes en Vacunología de España y, en estas páginas de *Infección y Vacunas*, el Dr. Salleras nos ofrece en exclusiva sus puntos de vista acerca de la hiperendemia de la tosferina en España, su prevención y control con la vacunación adecuada, así como



“La tos ferina es una enfermedad potencialmente grave cuando la padecen niños menores de un año de edad y sobre todo los menores de tres meses”

por las informaciones mediáticas sobre los efectos secundarios neurológicos de la vacuna de células enteras.

La comercialización a mediados de los años 90 de las nuevas vacunas acelulares contribuyó a la consolidación de los programas de vacunación universal. A pesar de ello, hoy en día, la tos ferina está muy lejos de estar controlada en la mayor parte de los países occidentales desarrollados y también en nuestro país. Ello es debido, fundamentalmente, a que la vacunación en la población infantil, en ausencia de revacunación en edades posteriores, no proporciona protección inmunitaria de larga duración durante la adolescencia y edad adulta.

La infección natural tampoco la proporciona, pero en ausencia de vacunación los refuerzos periódicos durante la adolescencia y edad adulta de la inmunidad natural adquirida durante la infancia por contacto repetido con la bacteria circulante en los niños enfermos, restituyen la inmunidad perdida y no se dan apenas casos en adolescentes y adultos. Al ponerse en marcha programas de vacunación universal y alcanzarse elevadas coberturas vacunales y elevados grados de efectividad vacunal, se reduce la circulación del bacilo pertúsico en la población infantil y no se producen los refuerzos periódicos de la inmuni-

dad vacunal, lo que da lugar a un incremento de la proporción de adolescentes y adultos susceptibles y de casos en este grupo de población.

Por otro lado, se ha demostrado que los casos que afectan a adolescentes y adultos, sobre todo a familiares, muchos de ellos en forma de tos atípica y prolongada, son a menudo fuente de infección de los lactantes y niños con los que conviven o se relacionan, con lo que se produce un círculo vicioso que dada la naturaleza de la enfermedad que se transmite por vía aérea, sólo puede romperse mediante la vacunación.

En la actualidad en España las tasas de incidencia más elevadas de la tos ferina se dan en los niños menores de 1 año, seguidos de los de 1 a 4 años, de los de 5 a 9 años y de los de 10 a 14 años. A continuación está el grupo de 15 a 19 años de edad. Estos dos últimos grupos de edad son los que han tenido mayores incrementos de incidencia en los últimos años junto con el de los menores de 1 año.

En España la tos ferina no fue una enfermedad de declaración obligatoria hasta 1982, por lo que no se dispone de datos sobre mor-

bilidad en la época prevacunacional. Si se dispone de datos de mortalidad desde principios del siglo XX. Por aquel entonces la tasa de mortalidad era superior a 20 por 100.000 habitantes (unas 5.000 muertes al año). En los años 80 y 90 del pasado siglo se alcanzaron en España elevadas coberturas vacunales con la vacuna DTP en la población infantil del orden del 95% en la mayoría de comunidades autónomas. Ello dio lugar a un descenso muy importante de la incidencia de la enfermedad, que en la segunda mitad de la década de 1990 alcanzó los niveles más bajos de la historia (300 casos al año en 1998). En el conjunto de España la morbilidad descendió desde unos 50.000 casos declarados el año 1982, primer año en que la enfermedad fue de declaración obligatoria hasta menos de 500 a finales de los 90. En los últimos años la incidencia se ha vuelto a incrementar, habiendo sido de más de 3.000 casos los años 2011 y 2012.

### ¿Cuáles son las medidas que deben tomarse desde la Administración Pública para disminuir la morbilidad de la enfermedad?

A mi modo de ver las tres medidas fundamentales que deben tomarse en la Administración Pública para controlar la situación de hiperendemia de tos ferina que estamos padeciendo en España son las siguientes:

→ **Potenciar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad.** El conocimiento de los casos y de su distribución por edad, sexo, área geográfica, etcétera, es fundamental para la toma





de decisiones en relación con la prevención y control de la enfermedad. Diferentes estudios han demostrado que no se declaran todos los casos ocurridos en la población infantil, pero sí una elevada proporción de ellos. En cambio, en la atención primaria de adultos la situación es claramente mejorable, en parte debido a que muchos casos en adultos cursan de forma atípica y no se declaran, y también por el desconocimiento de la enfermedad por parte de algunos médicos generales. Aquí el esfuerzo de sensibilización y formación a realizar es muy relevante.

→ Promover la consecución de elevadas coberturas vacunales frente a la tos ferina con la vacuna DTP en los niños de 2, 4, 6 y 18 meses y 4-6 años, edades en las que en la actualidad se recomienda la vacunación.



## “Distintas sociedades científicas relacionadas con las vacunas han recomendado la estrategia vacunal a seguir para controlar la hiperendemia actual de tos ferina en nuestro país”

→ Introducir las nuevas estrategias vacunales recomendadas por los expertos y sociedades científicas para dar respuesta a la situación de hiperendemia de la enfermedad:

- Establecer la vacunación sistemática con vacuna triple bacteriana de baja carga (dTp) de los adolescentes de 12-14 años.
- Sustituir la primera dosis de vacuna Td decenal del adulto por la vacuna dTp.
- Vacunar a las embarazadas en el tercer trimestre del embarazo.
- Poner en marcha la estrategia del nido, vacunando a todas las personas (familiares, personal sanitarios, etcétera) que puedan entrar en contacto con

el futuro recién nacido con objeto de evitar que pueda convertirse en fuente de infección si contraen la enfermedad.

### ¿Cómo deben orientarse las estrategias de vacunación frente a la tos ferina en nuestro país?

Las sociedades científicas más relacionadas con las vacunas (Sociedad Española de Pediatría, Sociedad Española de Vacunología y Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene) han recomendado recientemente la estrategia vacunal a seguir para controlar la hiperendemia actual de tos ferina en nuestro país. Además de la vacunación actual de la población infantil (2, 4, 6 meses, 18 meses y 4-6 años) deberían



adoptarse las siguientes nuevas estrategias:

a) Vacunación de los adolescentes y adultos con la vacuna dTpa (a los 12-14 años y cada 10 años durante toda la vida adulta). Esta estrategia se ha adoptado en Estados Unidos y Canadá y está dando buenos resultados. Se trata de reforzar la inmunidad de las personas que hace 8-10 años que no se vacunan y que dada la duración de la protección conferida por la vacuna (6-8 años) presumiblemente ya estarán desprotegidas.

b) Vacunación de las embarazadas en el último trimestre del embarazo. Aunque todavía existen ciertas dudas sobre la evidencia de efectividad de esta intervención, parece recomendable adoptarla. En Estados Unidos e Inglaterra la han hecho recientemente y en este último país parece que está dando buenos resultados.

Algunas de las dudas existentes han sido aclaradas recientemente en un artículo científico publicado en el *Pediatric Infectious Diseases Journal*. La concentración de anticuerpos transplacentarios recibidos por los niños de las madres vacunadas en el tercer trimestre parece suficiente para proteger al niño hasta recibir la primera dosis de DTP a los dos meses de edad. Por otro lado, los hijos de madres vacunadas presentan una respuesta inmunitaria inferior a la de los hijos de madres no vacunadas, aunque sólo en la primera dosis, por lo que el hecho es considerado como irrelevante y no contraindica la vacunación de las madres.

c) Estrategia del nido. La vacunación de los familiares y contactos de los futuros recién nacidos, incluidos los profesionales sanitarios, viene recomendándose desde hace años como estrategia fundamental para proteger al recién nacido. En Estados recomiendan también la vacunación de los abuelos que han de convivir con el futuro recién nacido.

#### ¿Qué opina de la unificación del calendario vacunal español?

En España, la competencia para el establecimiento de los calendarios vacu-

nales corresponde a las comunidades autónomas. En el ejercicio de sus competencias, todas las comunidades autónomas establecieron sus propios calendarios vacunales durante los años 80 y 90 del pasado siglo.

Con motivo de la situación de hiperendemia de enfermedad meningocócica por el serogrupo C ocurrida en la segunda mitad de los años 90 del pasado siglo y ante el desbarajuste creado como consecuencia de las diferentes estrategias vacunales adoptadas por las autoridades sanitarias para hacer frente al problema, se produjo un movimiento a favor de la unificación de los calendarios vacunales españoles, liderado por el Ministerio de Sanidad y apoyado por algunas autonomías y sociedades científicas.

Después de ímprobos esfuerzos se ha alcanzado recientemente un acuerdo sobre un calendario de mínimos para su aplicación en todo el Estado español.

No se pueden hacer objeciones a un calendario de mínimos, centrado en las vacunas y no en las dosis y edades para administrarlas. Este calendario unificado ha querido entrar en detalles sobre edades en las que administrar las dosis y es probable que no se cumpla, ya que algunas autonomías continúan con sus antiguas estrategias vacunales.



“Hoy en día, la tos ferina está muy lejos de estar controlada en la mayor parte de los países occidentales y también en España”





## UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA TAMBIÉN EN ESPAÑA

La tos ferina es una infección bacteriana aguda causada por *Bordetella pertussis* o por *Bordetella parapertussis*, patógenos exclusivamente humanos que pueden afectar a individuos de todas las edades. A pesar de la importante disminución de la incidencia de esta enfermedad en los países con altas coberturas vacunales, la reemergencia de la tos ferina es hoy un problema de salud pública, con aparición de brotes epidémicos importantes en muchos países.

Desde 1993, la tos ferina ha sido la enfermedad prevenible por vacunas más declarada en niños menores de cinco años en los Estados Unidos. El aumento de incidencia de esta infección se ha asociado a cambios epidemiológicos importantes, como el incremento del número de casos en los lactantes que aún no han iniciado o completado la primovacuna, y el aumento de la incidencia en adolescentes y adultos. El descenso de la inci-

dencia de la infección en el primer decenio de la vida, debido a las altas coberturas de vacunación, ha originado una menor circulación de *B. pertussis* y la ausencia del efecto *booster* que la infección natural induce en el adolescente y en el adulto. Estos últimos suelen presentar formas clínicas leves, pero los lactantes menores de 4 meses son el grupo más vulnerable, con altas tasas de complicaciones y mortalidad.

Estos cambios epidemiológicos justifican la adopción de nuevas estrategias vacunales con la finalidad de proteger al lactante pequeño y disminuir la incidencia de la enfermedad en toda la población. Sin embargo, ni la inmunidad natural ni la conferida por la vacunación ofrecen una protección duradera.

La vacunación del adolescente y del adulto es fácil de implementar, ya que sólo supone cambiar la vacuna dT por la dTpa, con un coste adicional pequeño; no obstante, los países que la han incorporado hace ya algunos años no han observado un impacto importante en la incidencia global de la enfermedad. La vacunación del adulto puede ser más difícil de implementar, ya que en general las estrategias de vacunación dirigidas a adultos se asocian a coberturas vacunales bajas. La medida que puede tener un impacto más importante sobre la incidencia de la tos ferina en los lactantes es la vacunación de las personas con quienes convive o va a convivir, lo que se conoce como estrategia del nido (*cocoon strategy*). En Estados Unidos y en Francia hace ya algunos años que se introdujo, pero las coberturas alcanzadas han sido muy bajas y su impacto mínimo. En octubre de 2011 se recomendó en Estados Unidos también la vacunación de la embarazada, a partir de las 20 semanas de gestación, como la forma más efectiva y eficiente de proteger al recién

### Participantes

- > **Dr. Fernando González Romo.** Microbiólogo clínico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
- > **Profesor Ángel Gil.** Especialista en Medicina Preventiva y Epidemiología. Universidad Juan Carlos I (Alcorcón, Madrid).
- > **Dr. Fernando Moraga Llop.** Pediatra. Presidente de la Sociedad Catalana de Pediatría.
- > **Dra. Anna Goncé. Ginecóloga.** Servicio de Obstetricia del Hospital Clínic (Barcelona).

### Moderadora

- > **Magda Campins Martí.** Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.



Dra. Magda Campins.

nacido, estrategia que han seguido posteriormente otros países.

En esta mesa redonda contamos con expertos importantes en el tema, a los cuáles hemos planteado una serie de preguntas clave sobre los aspectos más relevantes de esta infección. El **Dr. Fernando González Romo**, microbiólogo clínico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, nos hablará de los principales retos diagnósticos de la tos ferina. El **Profesor Angel Gil**, de la Universidad Juan Carlos I de Alcorcón, expondrá la situación epidemiológica en España y las vacunas disponibles para su prevención. En tercer lugar, el **Dr. Fernando Moraga**, pediatra, actual presidente de la Sociedad Catalana de Pediatría se referirá a la gravedad de la enfermedad y a las nuevas estrategias vacunales que deben implementarse en los países con elevada incidencia de tos ferina. Por último, la **Dra. Anna Gonce**, ginecóloga del Servicio de Obstetricia del Hospital Clínic de Barcelona, se referirá al papel de la vacunación de la embarazada para la prevención de la tos ferina en el neonato y el lactante que aún no ha iniciado o completado la primovacunación.

**Dr. Fernando González-Romo, ¿Cuáles son las características microbiológicas de *B. pertussis* y cómo influyen en la fisiopatología de la enfermedad?**

**Fernando González (FG).** *B. pertussis* es un coccobacilo gramnegativo de pequeño tamaño aerobio

estricto que, genéticamente, es casi idéntico a otras dos especies de *Bordetella* (*B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*) que también producen formas leves de tos ferina.

Dados los importantes elementos defensivos presentes en el aparato respiratorio, *B. pertussis* necesita mecanismos que le permitan adherirse al epitelio de forma eficaz, evitar su eliminación y, posteriormente, desarrollar su toxicidad local y sistémica. En primer término, la pertactina, la hemaglutinina filamentosa, la subunidad S2 de la toxina *pertussis* y muy probablemente las fimbrias, resultan importantísimas en esa fase inicial del proceso infeccioso al unirse de forma específica a las membranas de las células respiratorias ciliadas. Por otro lado, las dos primeras y la subunidad S3 de la tercera también son capaces de unirse a un receptor de la superficie de los macrófagos, lo que provoca su captación fagocítica protegiendo a *B. pertussis* frente a la acción de los anticuerpos humorales y facilitando su supervivencia y su replicación intracelular que, a su vez, se favorece gracias a otros factores de virulencia como la toxina adeniliclasa.

Una vez establecida la infección, varias toxinas como la subunidad S1 de la toxina pertussis, que favorece el aumento de secreciones respiratorias y la producción de mucosidad, y la citotoxina traqueal, que produce inhibición de los movimientos ciliares y la extrusión de las células ciliadas, son res-



Dr. Fernando González.



Dr. Fernando A. Moraga Llop.

**“A pesar de la importante disminución de la incidencia de esta enfermedad en los países con altas coberturas vacunales, la reemergencia de la tos ferina es hoy un problema de salud pública”**

ponsables de los síntomas característicos de la fase paroxística de la enfermedad al alterar el correcto funcionamiento de los mecanismos de aclaramiento y limpieza de un árbol respiratorio que produce más moco de lo habitual.

Por último, la toxina dermonecrótica es responsable del daño tisular localizado provocando vasoconstricción, isquemia y hemorragia, y es más que posible que los lipopolisacáridos sean responsables



Dr. Fernando Moraga y la Dra. Campins.

de daños sistémicos, aunque aún se desconoce su papel preciso.

**¿Cuáles son las dificultades y los retos actuales en el diagnóstico de la tos ferina?**

**FG.** Una de las principales dificultades es la propia sospecha clínica de la tos ferina ya que sus manifestaciones clínicas no siempre son patognomónicas: hay una gran heterogeneidad de los síntomas especialmente en los adolescentes y los adultos, la inmunización previa modifica el curso de la enfermedad; son frecuentes las infecciones mixtas (a veces incluso por otras especies de *Bordetella*) y el grado de sospecha entre los médicos sigue siendo demasiado bajo.

Qué duda cabe que en la tos ferina el diagnóstico microbiológico resulta por tanto fundamental. La alta especificidad del cultivo hace que hoy día siga siendo el patrón de referencia permitiendo obtener, además, importante información gracias a la tipificación molecular de las cepas circulantes y a la monitorización de los patrones de sensibilidad. Desgraciadamente *B. pertussis* es un microorganismo exigente y lábil lo que complica su cultivo, que requiere muchos días de incubación en unas condiciones muy especiales, precisamente en una enfermedad como la tos ferina en la que un diagnóstico rápido puede ser vital para iniciar un tratamiento precoz y una adecuada profilaxis en los contactos, y lograr así la interrupción de la cadena de transmisión.

Por ello nuestro compromiso, y principal reto, debe ser la rapidez sin perder fiabilidad en la confirmación de las sospechas. En este contexto ha cobrado fuerza el empleo de las técnicas moleculares, en especial la PCR, que se han convertido en una

herramienta fundamental no sólo para el diagnóstico de la tos ferina rápido y directo a partir de una muestra, sino también para la confirmación del aislamiento en cultivo. Gracias además a su elevada sensibilidad (70-99%), tanto la OMS como los CDC, han decidido incluirla en sus definiciones de caso. Otra de las ventajas que presenta sobre el cultivo es que no requiere que la bacteria esté viable, lo que permite la identificación del microorganismo en casos ya evolucionados (sensibilidad óptima durante las primeras tres semanas de tos), tras iniciar el tratamiento antibiótico, en pacientes vacunados y en aquellos que presentan síntomas atípicos de la enfermedad. No obstante, la PCR también presenta inconvenientes como su mayor coste, la ausencia de kits comerciales estandarizados y la posibilidad de obtener resultados falsos positivos por el riesgo de contaminación de la muestra. A este respecto, merece la pena insistir en que la calidad de la muestra (aspirado nasofaríngeo posterior), su rápido transporte al laboratorio y el tipo de torunda utilizada van a ser factores determinantes en la rentabilidad de las pruebas diagnósticas.

**Dr. Ángel Gil. ¿Cuál es la situación actual de la tos ferina en España?**

**Ángel Gil (AG).** La morbilidad por tos ferina declarada en España durante el período 1982-2007 tuvo un descenso del número de casos superior al 95% entre 1982 y 1999, y desde entonces la tasa ha permanecido estable en cifras cercanas a un caso por 100.000 habitantes. Sin embargo, a partir de 2010 se ha observado un marcado aumento del número de casos, en especial en el último año, en que la incidencia de la enfermedad se ha incrementado hasta casi seis casos por 100.000 habitantes. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, más del 40% de los casos son niños menores de un año,



*Profesor Ángel Gil durante su intervención.*

los adolescentes representan más del 14,6% y los adultos son el 12,4%. La letalidad de la enfermedad varía entre 1,19 por cada 100 casos en los menores de un año en 2001 y 1,41 en 2007.

Los estudios realizados en España también han confirmado el destacado papel de los contactos familiares adultos como fuente de infección de los niños. Un estudio efectuado por García et al, demostró que en el 52% de los casos de tos ferina confirmados por el laboratorio en lactantes ingresados durante el período de mayo de 2002 a diciembre de 2004, en cuatro hospitales pediátricos españoles, al menos uno de los familiares investigados padecía tos ferina, con tos de más de 21 días de duración que había comenzado como mínimo 10 días antes del inicio de los síntomas en el caso índice. Los resultados de un estudio internacional prospectivo, en el cual han participado varios hospitales españoles, han sido similares: el 38% de los contactos familiares de los lactantes ingresados con tos ferina confirmada por el laboratorio en los hospitales españoles participantes en el estudio fueron positivos por PCR o cultivo.

**¿De qué preparados vacunales de tos ferina se dispone en la actualidad? ¿Cuál es la efectividad de las vacunas de la tos ferina?**

**AG.** Aunque la efectividad no ha sido probada en estudios poscomercialización, la eficacia muestra-

**“La vacunación del adolescente y del adulto es fácil de implementar, ya que sólo supone cambiar la vacuna dT por la dTpa, con un coste adicional pequeño”**





Dra. Anna Goncé.

da en los ensayos clínicos oscila entre el 74% y el 88%. Teniendo en cuenta las coberturas de vacunación actuales en España, que se mantienen por encima del 95%, se estima que la efectividad de las vacunas acelulares en niños es elevada. En adultos se dispone de un ensayo clínico realizado con vacuna dTpa que muestra una eficacia del 92%. No obstante, la reemergencia de la enfermedad en muchos países con elevadas coberturas vacunales hace pensar que probablemente la efectividad de las vacunas acelulares es menor que las de célula completa.

**Dr. Fernando Moraga, en la actualidad ¿Cuál es la población con mayor riesgo de sufrir formas graves de tos ferina?**

**Fernando Moraga (FM).** Los cambios epidemiológicos de la tos ferina ocurridos en los últimos años en muchos países permiten hablar de la reemergencia de esta enfermedad con una distribución por edades característica, que consiste en un incremento del número de casos en los adolescentes y los adultos, que son la principal fuente de contagio de los lactantes menores de seis meses, grupo en el que también ha aumentado la incidencia; es la llamada distribución bipolar de la tos ferina. Es precisamente este segundo grupo de edad el que presenta formas más graves y muertes por esta infección.

La tos ferina en el recién nacido y en el lactante menor de tres meses puede ser grave y prolongada. A menudo requiere hospitalización y sus complicaciones más frecuentes son las respiratorias y las neurológicas. Hay una forma clínica, el síndrome de la tos ferina maligna, que se caracteriza por la

aparición de un fallo respiratorio progresivo con bronconeumonía e hiperleucocitosis (con cifras a veces superiores a 100.000/mm<sup>3</sup>), trombocitosis (más de 1.000.000/mm<sup>3</sup>), que conduce a hipertensión pulmonar arterial e hipoxemia rápidamente progresivas, resistentes al tratamiento convencional, y que ocasionan *shock* y la muerte en un 70% a un 75% de los casos.

El 15% de los lactantes hospitalizados por tos ferina en el Hospital Infantil Vall d'Hebron de Barcelona han ingresado en la unidad de cuidados intensivos y la letalidad en ellos fue del 2%; entre enero de 1990 y diciembre de 2012 han fallecido seis pacientes, todos menores de tres meses, que presentaron una tos ferina maligna.

El incremento de la incidencia en el lactante, que por su edad no ha iniciado la vacunación (el menor de dos meses) o no ha completado la primovacunación (hasta los seis meses de edad), se asocia a la transmisión por contagio domiciliario, casi siempre a través de un adolescente o un adulto que presenta una tos prolongada no diagnosticada. En un estudio realizado para investigar quién contagió a los lactantes ingresados por tos ferina confirmada en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, durante el periodo 2005-2008, se detectó el caso primario en el 80% de los pacientes, y el 83% eran contactos domiciliarios. De ahí la importancia de que los futuros contactos de un recién nacido estén vacunados, al menos desde 15 días antes del contacto con el niño.

**¿Qué estrategias vacunales deberían aplicarse en nuestro medio para disminuir la incidencia de la enfermedad?**

**FM.** La estrategia actual de vacunación frente a la tos ferina en España consiste en la administración de cinco dosis: una serie primaria en el primer año de vida (2, 4 y 6 meses de edad) y dos dosis de recuerdo: una en el segundo año de vida y otra a los 4-6 años de edad. En las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, y en la Comunidad de Madrid, se administra una sexta dosis en la adolescencia (14 años), tal como se recomienda en el calendario de la Asociación Española de Pediatría (11-14 años).

Además, hay cinco estrategias para intentar controlar la reemergencia de la tos ferina: la vacunación del adolescente y del adulto, la estrategia del nido, la vacunación del personal sanitario y de guarderías, y la de la embarazada. Resumiremos las principales características de cada una de ellas.

La vacunación del adolescente consiste en la administración de una dosis de vacuna dTpa, que en

Especialidad (fabricante)	Composición
<b>Infanrix® (GSK)</b>	Tres antígenos purificados de <i>B. pertussis</i> : 25 Qg PER + ≥ 40 UI toxoide tetánico + ≥ 30 UI toxoide diftérico. Adyuvante: hidróxido de aluminio.
<b>Infanrix-IPV-Hib® (GSK)</b>	Misma composición que Infanrix + 10 Qg polisacárido capsular (PRP) de Hib conjugado con 30 Qg toxoide tetánico + 3 tipos de virus de la polio inactivados. Adyuvante: hidróxido de aluminio. Conservante: 2-fenoxietanol.
<b>Infanrix Hexa® (GSK)</b>	Misma composición que Infanrix-IPV-Hib + 10 Qg HBsAg. Adyuvante: hidróxido y fosfato de aluminio. Conservante: 2-fenoxietanol.
<b>Pentavac® (SP-MSD)</b>	Dos antígenos purificados de <i>B. pertussis</i> : 25 Qg PER, 25 Qg HFA + ≥ 40 UI toxoide tetánico + ≥ 30 UI toxoide diftérico + 10 Qg polisacárido capsular (PRP) de Hib conjugado con toxoide tetánico + 3 tipos de virus de la polio inactivados. Adyuvante: hidróxido de aluminio. Conservante: 2-fenoxietanol.
<b>Boostrix® (GSK)</b>	Tres antígenos purificados de <i>B. pertussis</i> : 8 Qg TP, 8 Qg HFA, 2,5 Qg PER + ≥ 20 UI toxoide tetánico + ≥ 2 UI toxoide diftérico. Adyuvante: hidróxido y fosfato de aluminio. Conservante: 2-fenoxietanol.
<b>Triaxis® (SP-MSD)</b>	Cinco antígenos purificados de <i>B. pertussis</i> : 2,5 Qg TP, 5 Qg HFA, 3 Qg PER, 5 Qg FIM2, FIM3 + ≥ 20 UI toxoide tetánico + ≥ 2 UI toxoide diftérico. Adyuvante: fosfato de aluminio. Conservante: fenoxietanol.

España será la sexta, como ya se hace en algunas comunidades, sustituyendo a la vacuna dT de los 14 años en el calendario de vacunaciones sistemáticas del niño y del adolescente. La epidemiología actual de la enfermedad aconseja adelantar esta dosis a los 11-12 años de edad. Su implementación debe ser fácil, ya que se trata de sustituir una vacuna (dT) por otra (dTpa).

La vacunación del adulto también consiste en sustituir la dT de las dosis de recuerdo por la dTpa. Se prevé un mal cumplimiento, con coberturas vacunales bajas, como en todas las medidas dirigidas al adulto.

La estrategia del nido se refiere a la vacunación de todos los contactos domiciliarios, familiares o no, de un recién nacido o lactante pequeño, con una dosis de dTpa que debe administrarse al menos 15 días antes del parto. El grupo objeto de la vacunación está bien motivado, pero es difícil determinar qué profesional debe indicarla y llevarla a cabo.

La vacunación de los profesionales sanitarios, en especial de los que están en contacto con recién nacidos y lactantes pequeños, y de los cuidadores de guarderías, con una dosis de dTpa, evitará la diseminación de la enfermedad y la aparición de brotes en estas instituciones.

La vacunación de la embarazada es la estrategia más "directa", ya que confiere protección al recién nacido por el paso transplacentario de anticuerpos.

Por último, me gustaría señalar y destacar que la investigación en nuevas y mejores vacunas frente a la tos ferina es un campo que debe desarrollarse.

**Dra. Anna Goncá, ¿Por qué algunos países recomiendan actualmente vacunar de la tos ferina a las embarazadas?**

**Anna Goncá (AG).** En octubre de 2011 la CDC, después de analizar los insuficientes resultados obtenidos con la estrategia del nido o estrategia de vacunación de los posibles contactos con el recién nacido, recomendó además la vacunación de las gestantes a partir de las 20 semanas con el doble propósito: de protección materna directa en el periodo postnatal y de protección neonatal indirecta a partir del paso de anticuerpos maternos. La inocuidad de la vacuna durante la gestación parece demostrada ya que se trata de una vacuna inactivada y además una revisión previa sobre casos de administración accidental no había evidenciado efectos adversos, ni en la gestante ni en el feto. La última recomendación de la CDC de febrero de 2013 es la



de vacunar a las gestantes de preferencia entre las semanas 27 y 36 para maximizar la respuesta inmune materna y el mayor paso posible de anticuerpos en el momento del parto. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) ha apoyado también esta recomendación y de momento también lo han hecho las autoridades sanitarias de diversos países europeos como el Reino Unido, Holanda, Irlanda y diversos países de Sudamérica.

**¿Qué ventajas tiene esta estrategia en comparación con las recomendaciones de vacunación clásicas?**

**AG.** La vacunación de la gestante tiene la ventaja de proporcionar una protección del recién nacido mediante la transmisión de anticuerpos maternos al final del embarazo. Debido a los mecanismos de la circulación placentaria, el paso de anticuerpos IgG va aumentando a medida que avanza la gestación y al llegar a término la concentración en la circulación fetal es igual o incluso superior a la concentración en sangre materna. La protección del lactante durante los primeros meses de vida ha sido ampliamente demostrada en otras vacunas como la de la gripe. La vacunación de la gestante demostró disminuir en un 63% la gripe del lactante menor de 6 meses. La vacunación de la tos ferina a la madre en el tercer trimestre daría protección al recién nacido durante su etapa más vulnerable hasta la administración de la propia vacuna. Esta forma indirecta de vacunación a través de la madre, sería la forma más efectiva de protección ya que la estrategia del nido hace difícil el control de todas las posibles fuentes de contagio del niño entre familiares y cuidadores, y es además una estrategia compleja y de difícil implementación. Respecto a la estrategia de nido en el caso específico de la madre (primera fuente de contagio del recién nacido) la vacunación durante el embarazo por lo menos dos semanas antes del parto confiere una protección "a tiempo", ya que la vacunación en el postparto no protege a la madre durante las dos primeras semanas de la vida del niño.

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Prevenar 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 Prevenar 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 Prevenar 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 Prevenar 13 completen la pauta de vacunación con Prevenar 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 Prevenar 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 Prevenar 13 para lactantes y niños vacunados previamente con Prevenar (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*): Prevenar 13 contiene los mismos 7 serotipos incluidos en Prevenar conjugados con la misma proteína transportadora CRM197. Los lactantes y niños que hayan comenzado la vacunación con Prevenar pueden cambiar a Prevenar 13 en cualquier momento del esquema vacunal. Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenar (7-valente): Los niños considerados completamente inmunizados con Prevenar (7-valente) deben recibir una dosis de 0,5 ml de Prevenar 13 para inducir respuesta inmune a los 6 serotipos adicionales. Esta dosis de Prevenar 13 debe administrarse, al menos, 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (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 Prevenar 13. Si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos se considera apropiada, Prevenar 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 Prevenar 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: Prevenar 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. Prevenar 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, Prevenar 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 seguridad o de inmunogenicidad de Prevenar 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, Prevenar 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 Prevenar 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 Prevenar 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, asplenia, 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 Prevenar 13 deben recibir la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. El intervalo entre la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (Prevenar 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 Prevenar 13 pudiera producir una hiporrespuesta a dosis futuras de Prevenar 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 antipéptico 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 Prevenar 13 simultáneamente con vacunas antiosféricas de células enteras. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: Prevenar 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, poliomiéлитis inactivada, hepatitis B, meningococo del serogrupo C, sarampión, parotiditis, 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 Prevenar 13 y vacuna antirrotavírica, no se observaron cambios en los perfiles de seguridad de estas vacunas. Adultos de 50 años de edad o mayores:

Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente a los 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 Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente a los 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 Prevenar 13. Cuando Prevenar 13 se administró concomitantemente con la VTI, las respuestas inmunes a Prevenar 13 fueron más bajas en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenar 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 Prevenar 13 y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. En los estudios clínicos en los que Prevenar 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 Prevenar 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 ( $\geq$ 1/1.000 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, Prevenar 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 Prevenar 13. Reacciones adversas en los ensayos clínicos: En los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Prevenar 13 fue similar al de Prevenar. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación en los ensayos clínicos con Prevenar 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 hiporrespuesta. 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  $>$  39,0°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 Prevenar 13: Aunque las siguientes reacciones adversas no se observaron en los ensayos clínicos con Prevenar 13 en lactantes y niños, se consideran reacciones adversas al producto Prevenar 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. Prevenar 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 Prevenar 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 Prevenar 13 en adultos: Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Disminución del apetito. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Cefaleas. 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 Prevenar 13 a adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida. Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró Prevenar 13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente a los virus de la gripe (VTI) comparado con la vacuna VTI administrada sola (cefalea, escalofríos, rash, disminución del apetito, artralgia y mialgia) o con Prevenar 13 administrado solo (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y artralgia). Sobredosis: Debido a su presentación en jeringa precargada, la sobredosis con Prevenar 13 es improbable. Sin embargo, se han notificado casos de sobredosis de Prevenar 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 Prevenar 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):** Prevenar 13 suspensión. Inyectable x 1 Jeringa Precargada: PVP 73,40€, PVP (IVA) 76,34€ y Prevenar 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](http://www.pfizer.es) llamando al: 900 354 321.

**Prevenar 13**<sup>®</sup>  
Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

# UNA NUEVA FORMA DE PREVENIR LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN ADULTOS<sup>1</sup>



## Nueva indicación

### PREVENAR 13<sup>®</sup>:

La primera y única vacuna antineumocócica conjugada para adultos de 50 años de edad o mayores<sup>1,2</sup>

#### INDICACIONES:<sup>1</sup>

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 23F<sup>1</sup>.

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

AHORA PARA ADULTOS

Prevenar 13<sup>®</sup>

Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente



## Los casitos de Don Javier

# Los males de Doña Angelines



**Francisco Javier Candel González**  
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

El mes pasado tuve una consulta infame, de esas de cuadros erráticos, aliñados con la interpretación de los pacientes y en las que terminas recomendando paracetamol y mucha agua. Inmerso en el hastío más soberano, había perdido toda ilusión clínica y me disponía a marcharme a casa. Subí a la planta a coger mi chaqueta y en la puerta del despacho me encontré a doña Angelines, mi casera, por supuesto sin cita, y bastante pálida, que llevaba esperándome cerca de una hora. Tomé aire, la sonreí cortésmente y la invité a pasar con una mezcla de ira y resignación. Nada me hacía pensar que sería ella quién reavivaría mi ilusión clínica aquel día.

Al entrar, nerviosa, se deshizo en llanto y desesperación y con perfecto acento asturiano, pues es de allá, me comentó: "grave habrá de ser don Javier, pues me pincharon hasta las médulas", enseñándome un pequeño apósito esternal... ¡ies que no levanto cabeza!... y mañana me llegan los "nietines" de la guardería a pasar el fin de semana.

Doña Angelines es una señora de



unos 60 años, con sobrepeso, una cirugía de reducción mamaria, hipertensa, dislipémica y afecta desde hace años de una artritis reumatoide seronegativa que controla perfectamente el doctor Nacho Martín, nuestro médico de familia de zona.

Le pregunté por los nietos para tranquilizarla y, como les sucede a las abuelas en estos casos, comenzó a hablar. "¡Ay doctor! Los gemelos son preciosos, tienen 14 meses y son la alegría de mi vida y mira que son traviesos, sobre todo Alfredo y bla, bla, bla... aunque la última vez que vinieron a casa hace casi tres semanas estuvieron algo apagados y como con "chapetas" en la cara, que digo yo que lo mismo cogieron algo en la guardería esa que están todos los "neñus" amontonados en lugar de con sus abuelos y bla, bla, bla... y que lo mismo me lo pegaron a mí, por que yo anduve un par de días con mocos y fiebre, me dolía la garganta, y es que ya se sabe, quién con niños se acuesta... con mocos se levanta". Cuando la vi más tranquila y en aras de la brevedad le pedí que me contase su problema.

"¡Ay don Javier, con lo bien que estaba yo! Hace dos semanas el Doctor Nacho me tuvo que subir la pastilla del reuma (metotrexate) porque me empezaron a doler y a inflamarse las muñecas, los tobillos y las rodillas, y lejos de mejorar, empeoré. Durante tres días no me podía poner de pie



de cansada que estaba; yo pensé que sería algún catarro que me pudieran haber pegado los niños. Cuando volví al médico, éste me vio tan mal que me pidió una analítica, cuyo resultado le llegó hace unos días, y al verlos me mandó al hematólogo que me pinchó ayer "las médulas". Yo sé, don Javier, que usted es el médico de las fiebres, y lo mismo esto no es de lo suyo, pero quería saber qué opinaba usted".

Observé en el hemograma los siguientes parámetros: Hb 6.7 g, (la paciente se movía en cifras en torno a 12 g por su AR), hematíes  $2,18 \times 10^6$ , Hcto 19.9%, VCM 91.3, reticulocitos 0.65%, leucocitos  $8000 / \text{mm}^3$  (88.6%N, 23.4%L). Plaquetas  $157000 / \text{mm}^3$ , PCR 3.58, VSG 49. La bioquímica revelaba una glucosa de 96 mg/dl; una urea de 24 mg/dl; una creatinina de 0.73 mg/dl. El ionograma y el perfil hepático fueron normales. La LDH era de 826 UI (100-350UI/L) y la ferritina de 769 ng/mL (12-150) con una sideremia normal. El factor reumatoide era menor de 10 UI/mL. Exploré a la paciente constatando la palidez que su hemoglobina reflejaba. La exploración física fue rigurosamente normal, salvo por una taquicardia de 100 lpm. y curiosamente una lengua un tanto "aframbuesada" en el seno de un enantema faringoamigdalare tenue y residual. No presentaba aftas o úlceras orales, adenopatías ni visceromegalias, la auscultación cardiopulmonar era normal y no pude constatar inflamación articular. Tras practicar el tacto rectal, que no mostró restos hemáticos, le pedí que se vistiese. Cuando se fue a poner las medias, pude constatar un sutil exantema maculopapular con distribución en guante y calcetín, en el que antes no había reparado asociando una tenue "livedo reticularis" de ambos miembros inferiores que ella no había percibido. Al aumentar mi interés por el exantema, la paciente me dijo que se estaba poniendo crema hidratante por que le picaban brazos y piernas, y que pensaba que era sequedad.

Todo el mundo aburre a los médicos con sus problemas clínicos, como si nouviésemos bastantes al cabo del día, pero la taquilalia incontenible de doña Angelines me pudo proporcionar pistas anamnésticas complementarias a mis hallazgos exploratorios que resultaron más que suficientes para recomponer el escenario. Llamé al laboratorio de hematología y pregunté por el medulograma que le habían practicado. Según escuchaba el informe oral del hematólogo por teléfono se me dibujó una sonrisa. Le di un beso en la frente a Angelines, le dije que bajara la dosis de metotrexate a como la tenía previamente y me bajé al laboratorio de microbiología a realizar una prueba que esclarecería el diagnóstico.



¿En qué habrá pensado nuestro joven doctor?, ¿de qué pudo informarle el hematólogo?, ¿qué prueba esclareció el diagnóstico?

### Solución

Un cuadro de anemia con sideremia normal y reticulocitos disminuidos, con una urea normal y un tacto rectal sin restos hemáticos, hacían el sangrado agudo (especialmente digestivo) poco probable. Esos mismos reticulocitos disminuidos excluían también la anemia hemolítica autoinmune, aunque la LDH elevada, me hacía dudar. La ferritina alta aparece con frecuencia en procesos como la artritis reumatoide que padecía la paciente. El hecho de que se afectara sólo la serie roja y no las otras, excluía la infiltración medular o alguna otra causa de panmieloptosis neoplásica, inflamatoria o infecciosa (tipo leishmaniasis). Entonces vinieron a mi mente los gemelos postrados hacía tres semanas, con "chapeas", el cuadro viral inespecífico que contó la paciente, coincidente con lo que parecía un brote de AR, la tenue afectación orofaríngea y el sutil exantema en guante y calcetín. De repente, la ane-

mia y los reticulocitos bajos tenían sentido. Cuando el hematólogo me comentó al teléfono que en la médula se observaba una eritroblastopenia enseguida vino a mi mente el agente causal. Llevé a la paciente a Microbiología, le extraje sangre y solicité serologías para varios virus: CMV, VEB, HHV-6, VIH y parvovirus B19 (hoy conocido como eritrovirus B19), resultando la IgM de éste último positiva. Tras unos días, la paciente ha comenzado a mejorar con antiinflamatorios no esteroideos y la hemoglobina está en ascenso. Obviamente, al tratarse de una situación de cierto inmunocompromiso de base, pero sin inmunosupresión profunda, no precisó de tratamiento con inmunoglobulinas iv. Los gemelos habían transmitido a su abuela lo que cuando ella les cuidaba tenían, un eritema infeccioso, síndrome de las "mejillas abofeteadas" o la quinta enfermedad. ¡Quien con niños se acuesta... con exantemas se levanta!

# Tos ferina en España y estrategias de Recomendaciones del Grupo

**Dr. Fernando González Romo**  
Servicio de Microbiología.  
Hospital Clínico San Carlos  
(Madrid)

La transmisión de la tos ferina se produce por contacto directo con las personas infectadas y su contagiosidad es muy alta, con una tasa de ataque de hasta el 90% en los convivientes susceptibles. La vacunación se ha mostrado como la estrategia preventiva más eficaz para el control de la transmisión de la tos ferina en la población; sin embargo, ni la inmunidad natural ni la conferida por la vacunación ofrecen una protección duradera. Además, el descenso de la incidencia de la infección en el primer decenio de la vida, debido a las altas coberturas de vacunación, ha originado una menor circulación de *B. pertussis* y la ausencia del efecto *booster* que la infección natural induce en el adolescente y el adulto. Todo ello hace necesario un replanteamiento de las estrategias de prevención actuales.

Conscientes de esta problemática actual, un grupo de sociedades científicas de nuestro país: la Asociación Española de Pediatría (AEP); Asociación Española de Vacunología (AEV); Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; Sociedad Española de Quimioterapia, Infección y Vacunas (SEQ), y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) decidieron reunirse en diciembre del año

*“El documento de consenso sobre tos ferina dedica la parte más importante a la descripción de las vacunas disponibles y al análisis de las distintas estrategias empleadas en la prevención de la enfermedad en Europa”*

*“En octubre del año 2011, en Estados Unidos, se recomendó también la vacunación de la embarazada como la forma más efectiva para proteger al recién nacido”*

2011 y trabajar en la elaboración de un documento de consenso que evaluase las estrategias disponibles y emitiese recomendaciones basadas en la evidencia científica. Este documento de consenso, por tanto, tiene una justificación epidemiológica y preventiva y ha visto la luz en el número de abril de 2013 de la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (*Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; **31**(4):240–253).

El documento revisa la situación epidemiológica de la tos ferina en Europa y en España, hace un repaso de los sistemas de vigilancia epidemiológica sobre la tos ferina, revisa las novedades diagnósticas actuales incluyendo el papel de la PCR así como el tratamiento y quimioprofilaxis de la enfermedad. Finalmente, dedica la parte más importante a la descripción de las vacunas disponibles y al análisis de las distintas estrategias empleadas en la prevención de la enfermedad en Europa, así como las



# Situación epidemiológica prevención y control. *de Trabajo de tos ferina*



nuevas estrategias a establecer tras los recientes cambios epidemiológicos descritos, encaminadas a la protección de los lactantes más pequeños y a la disminución de la incidencia de enfermedad en toda la población (ver tabla adjunta). Entre éstas, destaca como prioritaria la vacunación del adolescente y el adulto. En el primer caso, sólo supone cambiar la vacuna dT por la dTpa, con un coste adicional pequeño. La vacunación del adulto puede ser más difícil de implementar, pero de la misma forma que en muchos países se revacuna cada 10 años frente a la difteria y el tétanos (con la vacuna dT), debería hacerse también frente a la tos ferina (con la vacuna dTpa). La estrategia que puede tener un impacto más importante sobre la incidencia de la tos ferina en el lactante es la vacunación de las personas con quien convive o va a convivir, lo que se ha dado en conocer como estrategia del nido (*cocoon strategy*, en inglés). En este sentido, el personal de las guarderías de ni-

En los últimos años estamos asistiendo a una reemergencia de los casos de tos ferina en todo el mundo, incluidos los países con altas coberturas vacunales, que afectan principalmente a lactantes menores de seis meses así como a adolescentes y adultos.

ños menores de tres años o el personal sanitario que trabaja con niños estarían incluidos entre los grupos diana de esta estrategia. En octubre del año 2011, en Estados Unidos, se recomendó también la vacunación de la embarazada, a partir de las 20 semanas de gestación, como la forma más efectiva para proteger al recién nacido, estrategia que han adoptado ya otros países. Esta estrategia debería implantarse conjuntamente con la del nido.

## Recomendaciones del grupo de trabajo sobre las nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina

Estrategias	Nuevas estrategias de vacunación frente a la tos ferina		
	Objetivo primario	Objetivo secundario	Población diana
<b>Adolescentes</b>	Reducir la morbilidad y desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a lactantes	Todos los adolescentes (a los 11-14 años, preferentemente a los 11-12 años)
<b>Adultos</b>	Reducir la morbilidad y desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a lactantes	Todos los adultos (cada 10 años)
<b>Personal sanitario</b>	Reducir el riesgo de transmisión nosocomial	Reducir la morbilidad en personal sanitario	Todo el personal sanitario (prioridad servicios pediátricos y obstetricia)
<b>Cuidadores guarderías</b>	Reducir la transmisión a lactantes y niños pequeños	Reducir la morbilidad en cuidadores	Todos los cuidadores
<b>Convivientes (estrategia de nido)</b>	Reducir la transmisión a lactantes	Reducir la morbilidad en la familia y convivientes	Contactos familiares y convivientes de recién nacidos (vacunar como mínimo 15 días antes del parto)
<b>Embarazada</b>	Protección a los recién nacidos por paso transplacentario de anticuerpos protectores y reducción del riesgo de transmisión madre-hijo	Reducir la morbilidad en las embarazadas	Todas las embarazadas (tercer trimestre de gestación)

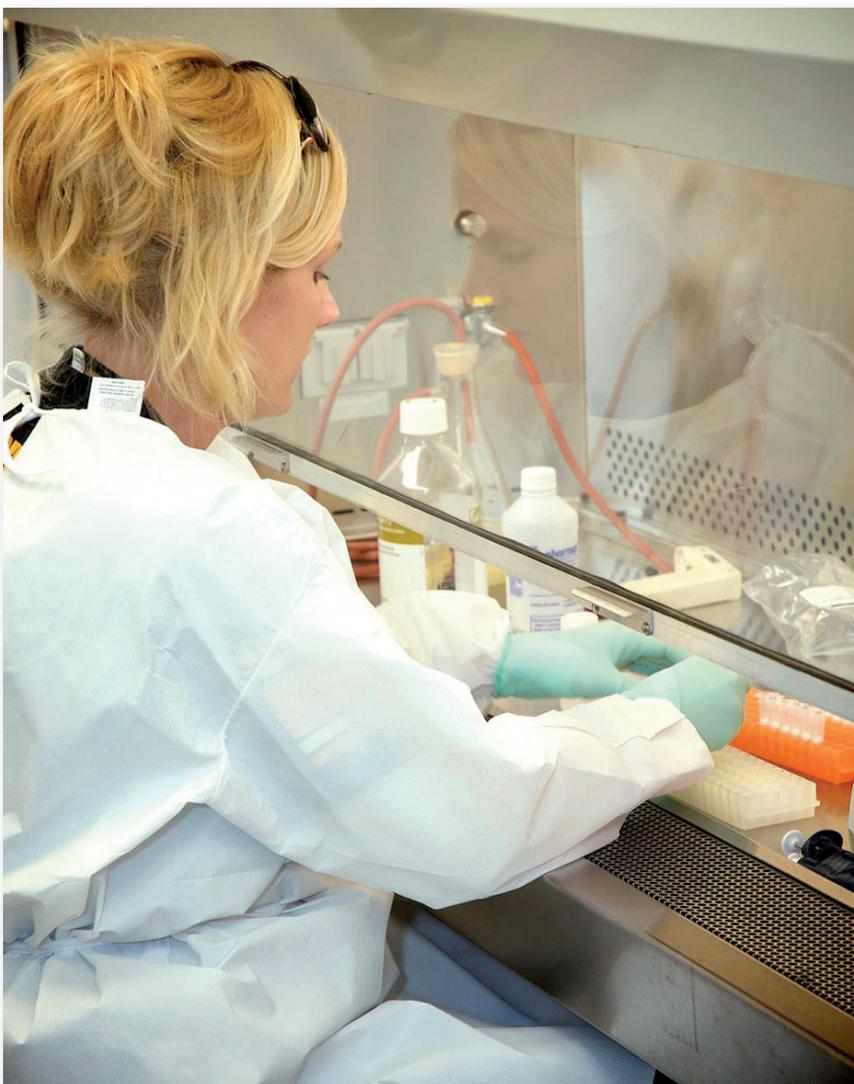


Dr. David  
Moreno Pérez

Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP).

# Hacia un calendario de *pero de mínimos*

“La tos ferina es actualmente una enfermedad claramente emergente, con terribles consecuencias en los primeros meses de vida, y no se ha hecho ningún movimiento al respecto en el calendario vacunal, en contra de lo que la comunidad médica opina”



“Desde hace años, las sociedades científicas más involucradas en el mundo de las vacunas han exigido la consecución de un calendario unificado”

Desde principios de los años 90, existen múltiples y diferentes calendarios de vacunaciones en España, situación que se mantiene en la actualidad, al extremo de convivir tantos calendarios (diecinueve) como comunidades y ciudades autónomas en el estado español<sup>1</sup>. La mayoría de diferencias entre unos y otros no están justificadas desde el punto de vista sanitario ni social. No hay diferencias epidemiológicas en las enfermedades inmunoprevenibles entre las diferentes comunidades autónomas, con la posible excepción de la hepatitis A en Ceuta y Melilla, que justifiquen la existencia de calendarios de vacunaciones distintos.

Esta situación, generada por la concesión de las transferencias sanitarias a cada comunidad, es única en el mundo y ofrece una penosa imagen tanto en nuestra sociedad como a nivel internacional. Desde 1996, las recomendaciones emitidas cada 3-5 años por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud no han

# vacunación único en España...

servido nunca de calendario cohesionador, fundamentalmente porque tampoco se les adjudicaba un poder vinculante a nivel político<sup>2</sup>. Estas diferencias y las quejas de falta de igualdad sin duda han repercutido negativamente en la percepción de la sociedad sobre los programas de vacunación y condicionan actitudes de rechazo que ponen en riesgo la factibilidad de éstos.

Desde hace años, las sociedades científicas más involucradas en el mundo de las vacunas han exigido la consecución de un calendario



unificado. Así, la Asociación Española de Pediatría (AEP) constituyó en mayo de 1994 un Comité Asesor de Vacunas (CAV). Desde su primera fase, uno de los objetivos principales fue proponer un calendario vacunal unificado. El 17 de diciembre de 1994 se hizo público el *Calendario Vacunal de la AEP 1995*, que fue puesto en conocimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo y de los Departamentos de Sanidad de todas las CC.AA<sup>3</sup>. Desde entonces, el CAV de la AEP ha ido publicando un calendario de vacunaciones con periodicidad anual, con diferencias variables con el propuesto por el Consejo Interterritorial de Salud del Ministerio de Sanidad, y con los diferentes calendarios de las CC.AA<sup>4</sup>.

En abril de 2011, la Asociación Española de Vacunología (AEV) y la AEP emitieron un documento muy elaborado en el que se argumentaba perfectamente todo un argumentario de justificaciones que deben llevar hacia un calendario único de vacunaciones<sup>5</sup>. Asimismo, se apoyaba la creación de un Comité Asesor de



Vacunas españolas, partiendo de la actual "Ponencia de Vacunas", pudiendo ser una estrategia idónea de participación de las sociedades científicas interesadas en la vacunación. Un órgano de este tipo podría ser clave para tener un programa de vacunación común que puedan compartir de manera voluntaria todas las CC.AA., sin tener que renunciar a sus competencias y al que se adhieran las sociedades científicas, dada la importancia capital de los profesionales sanitarios en la prescripción, consejo y administración de vacunas.

En febrero de 2012 se hizo pública una primera propuesta de calendario unificado por parte del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad del Gobierno actual. El aplauso que podría haber llenado el espacio ante esta iniciativa tan esperada, se tornó en crispación





dado que el calendario planteado era muy básico y en ocasiones contraproducente, y así los manifestaron de nuevo las sociedades científicas AEP y AEV<sup>6</sup>.

Ya en 2013, se publicó la propuesta definitiva del Ministerio, con la orden de comenzar la unificación del calendario nacional en enero de 2014<sup>7</sup>. De nuevo, la decepción fue patente desde el punto de vista de las sociedades científicas (AEP, AEV y SEMPSPH), que nos vimos en la obligación de calificar dicha propuesta como un “calendario de mínimos”<sup>8</sup>.

Dentro de las críticas más importantes al mismo, entre otras, destaca la no inclusión de inmunizaciones sistemáticas para todo el país



“Dentro de las críticas más importantes destaca la no inclusión de inmunizaciones sistemáticas para todo el país, como la vacunación frente al neumococo”



como la vacunación frente al neumococo, la varicela en la primera infancia o la tos ferina en adolescentes. En algunos puntos, se puede hablar incluso de retroceso con este calendario único, porque teóricamente se solicita a algunas CC.AA. que retiren vacunas que están funcionando de forma inequívoca hasta el día de hoy, como la varicela en Madrid y Navarra. En este sentido de retirada de vacunas, Madrid ya paró la vacunación antineumocócica sistemática financiada en mayo de 2012, y no se sabe aún que va a ocurrir con el programa piloto en Galicia. Esta suspensión supone sin duda una situación única en el mundo. Las vacunas no deben ser tomadas nunca como medidas a instaurar y quitar siguiendo razones no sanitarias. Además de la mala imagen que da de las vacunas a la población general, no se conoce el impacto ecológico que puede ocasionar, y que conoceremos en próximos años.

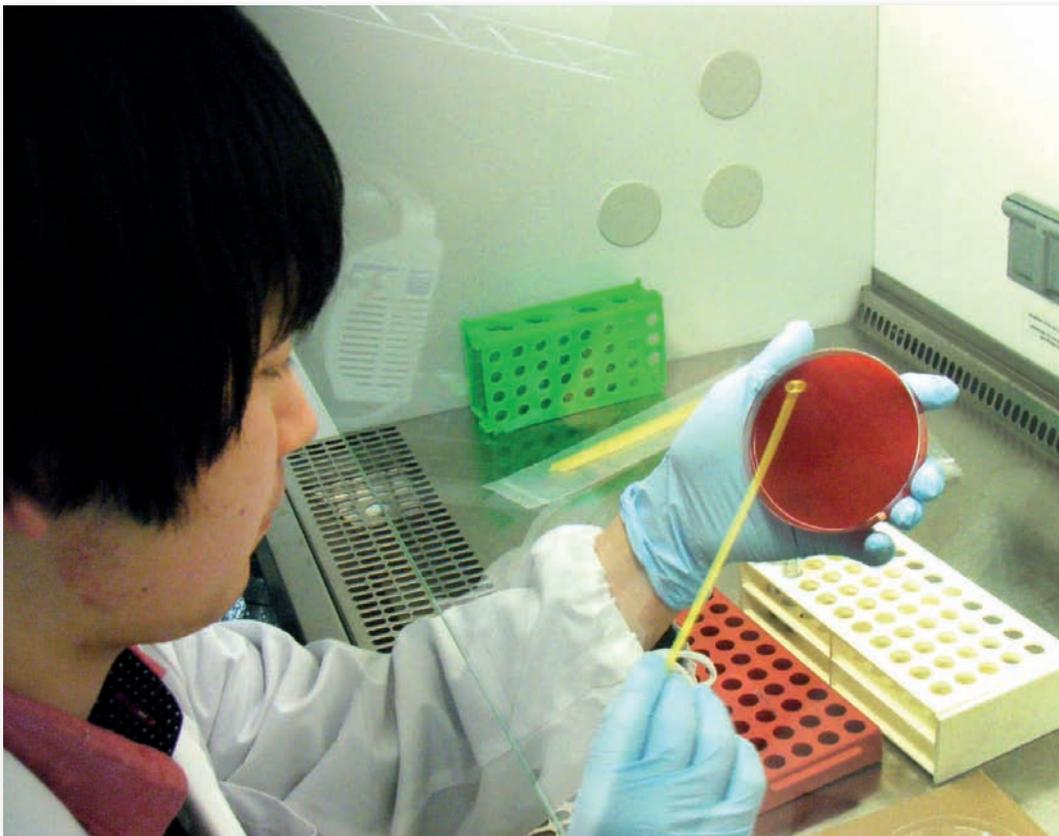
Existen otros puntos conflictivos en las recomendaciones del Ministerio para 2014, que las sociedades científicas opinamos que podrían haber sido mejorables. Medidas como instar a vacunar frente a la hepatitis B al nacimiento a



“Nunca se debería recortar en un arma sanitaria de prevención tan poderosa como es la vacunación, sobre todo en niños”

aquellas CC.AA. que no lo hacen precisamente por tener buenos programas de cribado de la enfermedad en embarazadas, están levantando ampollas en algunas de ellas, como País Vasco y Cataluña, que muy probablemente no sigan esta recomendación. La administración de la vacuna del papilomavirus en todas las CC.AA. a los 14 años, en vez de a los 11-12 como hacen algunas de ellas con muy buen criterio, también debe ser tomado como un retroceso, ya que la cobertura y la efectividad serían potencialmente óptimas si se inicia la vacunación a los 11-12 años. La tos ferina es actualmente una enfermedad claramente emergente, con terribles consecuencias en los primeros meses de vida, y no se ha hecho ningún movimiento al respecto en este calendario, en contra de lo que la comunidad médica opina<sup>9</sup>.

Con la consecución de este calendario único de mínimos a partir de 2014, se perderá una oportunidad histórica para conseguir un ca-





alendarlo óptimo y actualizado para la realidad epidemiológica actual del país. La sensación general en los profesionales sanitarios y el público general es de impotencia y enfado, ya que un país con unas coberturas vacunales envidiables a nivel internacional no merecía esto. Es lógico pensar que la base de la mayoría de las decisiones ha sido y es fundamentalmente económica. Se sabe que las vacunas no tienen un gran peso dentro de todo el presupuesto sanitario, pero en ocasiones se les da mayor prioridad a otros puntos, cuando nunca se debería recortar en un arma tan poderosa como es la vacunación, sobre todo en niños. Esto no habría ocurrido si se hubiesen tenido en cuenta las recomendaciones de los profesionales de la "Ponencia de Vacunas" del Ministerio en la toma de decisiones<sup>10</sup>.

## Referencias

1. Calendarios de vacunación de las ciudades y comunidades autónomas españolas. Disponible en: <http://www.aepap.org/vacunas/calendarios-espanoles> (último acceso: 5 julio 2013).
2. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones España 1995. *An Esp Pediatr.* 1995;42:82.
3. Calendario de vacunaciones recomendado (2007). Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
4. Moreno-Pérez D, Alvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, González-Hachero J, Hernández-Sampelayo Matos T, Merino Moína M, Ortigosa Del Castillo L, Ruiz-Contreras J; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, España. *An Pediatr (Barc).* 2013;78(1):59.e1-59.e27.
5. Calendario de vacunación único en España: Posición de la Asociación Española de Vacunología y de la Asociación Española de Pediatría (11 abril 2011). Disponible en: <http://www.vacunas.org/es/info-profesionales/temas-del-mes/tm-antteriores/117441-calendario-de-vacunacion-unico-en-espana-posicion-de-la-asociacion-espanola-de-vacunologia-y-de-la-asociacion-espanola-de-pediatria> (último acceso: 5 julio 2013)
6. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Acerca del calendario básico de vacunaciones. Posición de la AEP (1 febrero 2012). Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/acerca-del-calendario-basico-de-vacunaciones-posicion-aep> (último acceso: 5 julio 2013)
7. Calendario de vacunaciones recomendado (2013). Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacionmar2013.pdf> (último acceso: 5 julio 2013)
8. Posicionamiento de las sociedades científicas ante la publicación del calendario único del Ministerio de Sanidad: "No es esto" (14 marzo 2013). Disponible en: <http://www.vacunas.org/es/info-profesionales/temas-del-mes/tm-antteriores/117464-calendario-vacunal-unico-no-es-esto> (último acceso: 5 julio 2013)
9. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, Goncé-Mellgren A, Bayas-Rodríguez JM, Salleras-Sanmartí L. Whooping cough in Spain. Current epidemiology, prevention and control strategies. Recommendations by the Pertussis Working Group. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Feb 11. doi:pii: S0213-005X(12)00452-1.10.1016/j.eimc.2012.12.011.
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones de vacunación. Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/nueva-RecomenVacunas.htm> (último acceso: 5 julio 2013).

# infección *y vacunas*

Órgano Profesional de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)

**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@institutobleu.com](mailto:suscripciones@institutobleu.com)*



Ponencia de Programa y Registro de Vacunación.  
Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial  
del Sistema Nacional de Salud

# Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España

EL GRUPO DE TRABAJO DE TOS FERINA 2012 INTEGRADO POR MIEMBROS DE LA PONENCIA DE PROGRAMA Y REGISTRO DE VACUNACIÓN HA ELABORADO EL DOCUMENTO "REVISIÓN DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓN FRENTE A TOS FERINA EN ESPAÑA" QUE HA SIDO APROBADO POR LA COMISIÓN DE SALUD PÚBLICA DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

**E**l Documento tiene como finalidad actualizar los conocimientos sobre esta enfermedad y cómo abordar su control desde la perspectiva de salud pública. Para ello se estructura en varias secciones: justificación, características básicas del agente, de la enfermedad y de la respuesta inmune y una descripción histórica de los pro-



gramas de vacunación en España y las coberturas alcanzadas. A continuación se revisa la situación epidemiológica de la enfermedad en España y las vacunas actualmente disponibles con una revisión de su eficacia/efectividad y seguridad según datos nacionales e internacionales publicados en la literatura.

Se abordan igualmente las distintas estrategias de control mediante la vacunación, incidiendo particularmente en el grupo del lactante pequeño por ser el más vulnerable desde la perspectiva de la morbimortalidad, con una valoración del impacto de las mismas según se trate de su aplicación en el periodo neonatal, en la infancia, en los familiares y convivientes (*cocooning*), en los adolescentes y adultos jóvenes y en sanitarios. Se repasan a continuación los análisis económicos de las distintas estrategias con su correspondiente impacto presupuestario.





Por último, se extraen unas conclusiones y recomendaciones destacando el mantenimiento y fortalecimiento en cuanto a coberturas de los actuales programas de vacunación; la mejora de la vigilancia epidemiológica con una mejor detección y diagnóstico de los casos graves en lactantes; y valoración por parte de la autoridad sanitaria de la implantación de la vacunación de la embarazada y de los contactos próximos en caso de cambios sustanciales en la epidemiología de la tos ferina en el niño de menos de tres meses de edad.

En la elaboración del Documento, coordinado por la Dra. Aurora Limia del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, ha participado el Dr. José A. Navarro de la Comunidad de Murcia; la Dra. Josefa Masa del Centro Nacional de Epi-

demología; el Dr. Amós García de la Comunidad Canaria; el Dr. Francisco Salmerón de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), el Dr. Moisés Cameno de la Comunidad de Madrid; el Dr. Ismael Huerta de la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias; el Dr. Luís Urbiztondo de la Comunidad Autónoma de Catalunya y el Dr. Eliseo Pastor de la Comunidad Valenciana.

La revisión se publicó el pasado mes de marzo de 2013 y se encuentra disponible en la web del M.S.S.S.I. en:

<http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/nuevaRecomenVacunas.htm>



# XII Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) 2013

Madrid, 2-4 octubre de 2013

Lugar:  
Hospital Clínico  
San Carlos.  
Auditorio del Pabellón  
Docente.

Fecha límite  
envío resúmenes:  
1 de septiembre de 2013.



Hospital Clínico San Carlos.

Estimada/o amiga/o:

*Es un placer para nosotros informarte del próximo XII Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) que tendrá lugar en Madrid entre el 2 y el 4 de octubre.*

*Como siempre, nuestra intención es poner en común los avances y experiencias que están teniendo lugar en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección. Por este motivo, queremos plantear un congreso multidisciplinar, abierto a todos los especialistas que aborden el campo de la patología infecciosa.*

*Esperamos tu activa colaboración exponiendo a la comunidad científica los resultados de tus trabajos y de tu experiencia diaria. También esperamos tu participación en los debates que se establezcan tras las conferencias y las comunicaciones orales. De esta manera, interaccionando todos, estableceremos una especie de "gestión del conocimiento", exponiendo nuestras dudas y certezas en beneficio de nuestros pacientes.*

*Además compartiremos momentos de cordialidad y camaradería entre los socios en un contexto tan cosmopolita e histórico como es la ciudad de Madrid.*

*Si deseas participar, esperamos tus resúmenes antes del próximo 1 de septiembre. Próximamente estará disponible en la página web de la sociedad un link con una aplicación informática que gestionara los "abstracts" que enviéis.*

*Desde Madrid y desde nuestra querida sociedad, te envío un cordial saludo esperando reunirnos contigo en octubre.*

**Os recordamos que la nueva fecha límite para envío de resúmenes es el día 1 de septiembre de 2013.**

**Dr. Juan J. Picazo**  
Presidente del XII Congreso Nacional de la SEQ

## Disponible toda la información para la inscripción

Se encuentra disponible toda la información para registrarse y enviar los resúmenes al XII Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) que se celebrará en Madrid del 2-4 de octubre de 2013.

Admisión de resúmenes:

→ Para enviar el resumen debes inscribirte en [www.congresoseq.es](http://www.congresoseq.es)

→ El resumen debe constar de título, objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones. Debe incluirse en el formato electrónico que se encuentra en el apartado Nuevo resumen. **Tamaño máximo: 2.500 caracteres.**



## Programa provisional del XII Congreso de la SEQ

Fecha	Hora	Lugar	Acto	Actividad
2/10/2013	08:30-09:00	Hall planta baja	Café	Café y Churros
2/10/2013	09:00-11:00	Auditorio	Recogida de Documentación	Recogida de Documentación
2/10/2013	11:00-13:00	Sala Verde	Workshop simultáneos	Herpes Zoster SUMMIT
2/10/2013	13:00-14:00	Auditorio	Conferencia	Herpes Zoster SUMMIT
2/10/2013	14:00-15:30	Hall planta baja	Comida	Comida
2/10/2013	15:30-17:00	Auditorio	Simposio "presentación de conclusiones de los workshops"	Herpes Zoster SUMMIT
3/10/2013	09:00-09:30	Hall planta baja	Café	Café y Churros
3/10/2013	09:30-10:30	Auditorio	<b>C1 - Conferencia Inaugural</b> Profesor García Rodríguez	Conferencia
3/10/2013	10:30-12:00	Auditorio	S1- Nueva aproximación en el manejo de las sepsis asociada a catéteres endovasculares	Simposio
3/10/2013	12:00-12:30	Hall planta baja	Café	Café
3/10/2013	12:30-14:00	Auditorio	S2- Nuevas estrategias en patología infecciosa	Simposio
3/10/2013	14:00 -15:30	Hall planta baja	Comida	Comida
3/10/2013	15:30-16:30	Auditorio	C2- State of art in antifungal treatment	Conferencia
3/10/2013	16:30-18:00	Auditorio	S3 - Aactualización en la infección por <i>C. difficile</i>	Simposio
3/10/2013	18:00-18:30	Hall planta baja	Café	Café
3/10/2013	18:30-19:30	Sala Verde	Sesión de poster - 1	Posters
4/10/2013	08:30-09:00	Hall planta baja	Café	Café y Churros
4/10/2013	09:00-10:30	Auditorio	S4 - Infecciones por cocos gram-positivos: nuevos conceptos y nuevos tratamientos	Simposio
4/10/2013	10:30-12:00	Auditorio	S5 - Vacunación antineumocócica del adulto	Simposio
4/10/2013	12:00-12:30	Hall planta baja	Café	Café
4/10/2013	12:30-14:00	Auditorio	S6 - Novedades en el diagnóstico microbiológico	Simposio
4/10/2013	14:00-14:30	Hall planta baja	Comida	Comida
4/10/2013	15:00-16:00	auditorio	C3 - Infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes	Conferencia
4/10/2013	16:00-17:30	auditorio	S7- Actualización en microbiología clínica y enfermedades infecciosas	Simposio
4/10/2013	17:30-18:00	Hall planta baja	Café	Café
4/10/2013	18:00-19:00	Sala Verde	Sesion de poster - 2	Posters
4/10/2013	19:30-20:00	Auditorio	Asamblea General de la SEQ y clausura del congreso	Asamblea General

## y envío de comunicaciones al Congreso SEQ 2013

- Los resúmenes se envían de manera electrónica. No se aceptan resúmenes enviados por correo ordinario ni por fax.
- La fecha límite de envíos de resúmenes es el **1 de septiembre de 2013**.
- Todos los resúmenes presentados deben tener un autor que sea el ponente del trabajo.
- La admisión de los resúmenes se notificará a través del correo electrónico proporcionado. También se darán las indicaciones del formato del póster y presentación oral.



Dr. José Prieto

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

# Infección y

Entre los hitos médicos más importantes del siglo XX cabe destacar el control de la infección hasta límites insospechados y la emancipación del enfermo. En el primer caso, las vacunas, los antimicrobianos y las medidas higiénicas han sido claves. La emancipación se explica por la pérdida del miedo a muchas infecciones junto a la conquista de derechos, no siempre bien aplicados. En el siglo actual se prolonga y acentúa la situación. El breve análisis de los tres siguientes apartados puede ayudar a una mejor comprensión.

## Los enfermos

En España la emancipación, que ya era un hecho real, queda oficialmente reconocida en la "Ley Básica Reguladora del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica" (ley 41-2002 de 14-11), pero con frecuencia no es consciente de las consecuencias que para la familia y la sociedad pueden tener conductas temerarias o simplemente inadecuadas en el campo de las infecciones. Siempre se aprovechan los microorganismos patógenos. Los movimientos solidarios (ONGs) son muy activos en catás-



trofes, sida, tuberculosis, paludismo, etcétera. Con ayudas bien intencionadas pero no siempre correctas (protocolos diagnósticos o recogida y distribución de ATB).

Destaca la aparición de un gran número de asociaciones de pacientes cuyo objetivo lógico: la prestación de ayuda para los asociados, se puede convertir en un instrumento de presión. Se sorprenderá al saber que en España hay más de 1200! asociaciones autorizadas. Algunas son específicas, como las 25 de VIH-Sida o la de hepatitis. En otros, el componente infeccioso es importante, como en las siete de fibrosis quística, en la EPOC o en las 16 asociaciones de infecciones respiratorias.



# Emancipación

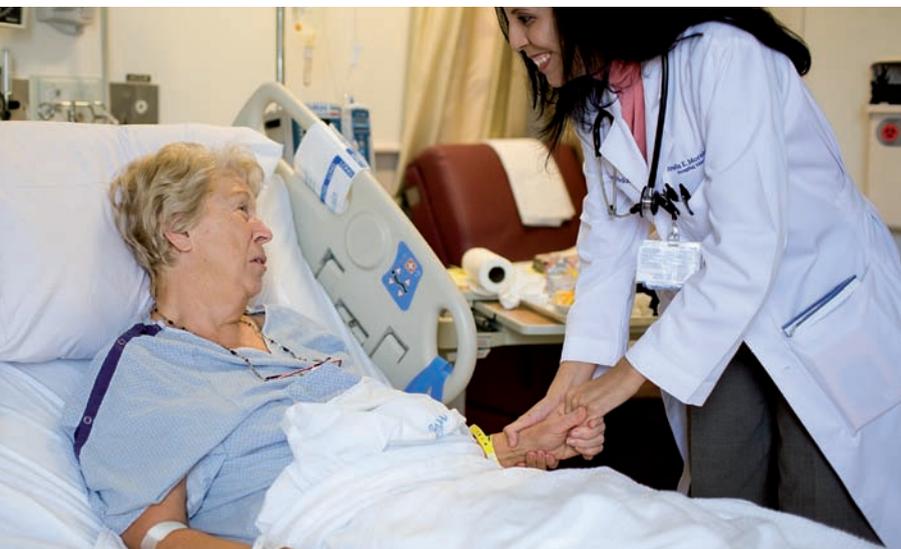
“La emancipación se explica por la pérdida del miedo a muchas infecciones junto a la conquista de derechos, no siempre bien aplicados”

## Los profesionales sanitarios

Se han visto inmersos en la medicina defensiva, tanto en la práctica convencional como en la elaboración de informes y peritajes. Los altos costes diagnósticos y terapéuticos de la infección están presentes en la mayoría de los conflictos, lo que obliga a tenerlos en cuenta. Los documentos de consenso actualizados y la evidencia científica de las publicaciones

No es de extrañar las inmediatas reivindicaciones ciudadanas ante situaciones como alarmas epidémicas, escasez de antimicrobianos o vacunas, que ya han ocurrido en más de una ocasión. También ha mejorado el acceso a la justicia. Quizás es la muestra más evidente de la emancipación. Las infecciones son dianas de reclamación. Las complicaciones infecciosas suponen la mayoría de las demandas ginecológicas, quirúrgicas, etcétera. Lógicamente, en esta dinámica se produce un incremento en espiral de oferta y demanda de información periodística que a su vez aumenta el impacto social de un tema tan sensible como el de las infecciones (negligencias, epidemias, normativa, etcétera).





constituyen unos magníficos soportes para la defensa y a la vez para la formación continuada.

En sentido más positivo, es conveniente su participación, al menos como asesores, en asociaciones de pacientes. El punto de vista del sanitario en protocolos de formación y recomendación de las páginas web más fiables para información pueden ser un buen cauce para la educación sanitaria. En la misma línea estaría la intensificación de la colaboración con los periodistas sanitarios.

### La Administración

Ha iniciado, desde hace unos años, intensas campañas de educación sanitaria en torno a temas como el lavado de manos, toxiinfecciones alimentarias, tratamientos o vacunaciones; y participa habitualmente en las celebraciones propuestas por organismos internacionales de "El día de...". Esta idea ha tenido tal éxito que se han declarado 145 días dedicados a problemas específicos. De ellos, 79 son sanitarios, 10 infecciosos concretos, tuberculosis, SIDA, paludismo... y "uso prudente de antibióticos". Son tantos que algunos lo denominan ya ca-



lendario patológico. El objetivo es sensibilizar a los ciudadanos, aprovechando para hacer educación sanitaria. El riesgo es la saturación de información y la pérdida de eficacia de las campañas.

Por otra parte, no siempre se logra la colaboración de todos a través de la educación sanitaria. A veces es preciso implantar medidas coercitivas de obligado cumplimiento como el aislamiento y la cuarentena. También podemos incluir el registro y declaración obligatoria por los sanitarios de las infecciones más problemáticas cuyo listado se ha incrementado hasta las 55. Además, la legislación acerca de la seguridad alimenticia y control de plagas, faculta a las autoridades la actuación allí donde la voluntaria colaboración ciudadana no llega. Algunos ejemplos ilustran el necesario control; en los últimos años, a pesar de las insistentes campañas, fue preciso legislar prohibiendo el uso de antibióticos como promotores de engorde en veterinaria. En medicina



no fue suficiente la prohibición de dispensación sin receta. Sólo cuando se penalizó esta práctica con importantes multas a las farmacias se logró un aceptable cumplimiento. No se acaba de asumir que la emancipación del enfermo está limitada por el riesgo para los demás de transmisión, resistencias etcétera, que entrañan determinadas conductas. Las infecciones y sus tratamientos son el paradigma.



# 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**

## 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

## BACTERIOLOGÍA

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

## 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

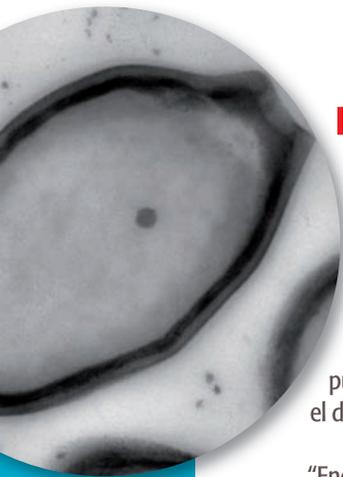
## ONCOLOGÍA MOLECULAR

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



Life needs answers

\*Próximos lanzamientos



## Los pandoravirus, los virus más grandes del mundo

El descubrimiento de un nuevo virus que se sitúa como el más grande del mundo, tanto en tamaño físico como en su genoma, cuestiona los límites del mundo viral. Los Pandoravirus, nombre propuesto para este nuevo género, infectan protistas, tienen forma ovoidal y son del tamaño de los eucariotas parasíticos más pequeños. Se han encontrado en Chile y Australia.

Hace diez años, cuando se encontraron los primeros virus gigantes, se comenzó a cuestionar cuál era el mayor tamaño que podían alcanzar y cómo de grande podía llegar a ser el genoma de estos agentes infecciosos. Pandoravirus es el género propuesto para estos nuevos gigantes, tan grandes que son visibles al microscopio óptico convencional y con un genoma que supera el de muchas bacterias. *P. salinus* y *P. dulcis* alcanzan un micrómetro de tamaño, por lo que son visibles al microscopio óptico.

“Encontrar esta nueva familia de virus con genomas del tamaño de los eucariotas parasíticos más pequeños nos está indicando que podría no haber límites al genoma y la complejidad de estos virus gigantes”, explicó Chantal Abergel, una de las investigadoras que ha colaborado en el trabajo que se ha publicado en la revista *Science*.

*Pandoravirus dulcis*, encontrada en un lago en Australia, y *Pandoravirus salinus*, identificado en sedimento marino en Chile, son según Abergel “los primeros virus gigantes no icosaédricos y tienen una forma ovoidal que se asemeja al de algunas bacterias”. Además, según el estudio, el 93% de los genes de Pandoravirus no se parecen a nada conocido.



## Desvelan el misterio genético de la lepra

Un grupo internacional de investigadores ha reconstruido el genoma de *Mycobacterium leprae*, el patógeno responsable de la lepra, tanto en esqueletos de la Edad Media como en pacientes actuales, para analizar su evolución a lo largo de los siglos y explicar por qué al final de la época medieval la epidemia sufrió una

brusca caída. El hallazgo ha sido publicado en la revista *Science*.

Las conclusiones, publicadas en la revista *Science*, arrojan luz sobre este periodo histórico al introducir nuevos métodos para la comprensión de las epidemias. Para ello, el equipo de científicos restauró el genoma de una docena de bacterias de la lepra de esqueletos medievales y pacientes modernos y observó que todas las cepas de *M. leprae* comparten un ancestro común que existió hace 4.000 años. Esto coincide con la evidencia ósea más temprana de la enfermedad en el registro arqueológico, que data del año 2.000 a. C. en la India.

Los resultados son indiscutibles para los autores. Los genomas de las cepas medievales son casi el mismo que el de las

cepas contemporáneas, y el modo de propagación no ha cambiado. De hecho, los investigadores descubrieron que una cepa medieval de Suecia y Reino Unido es casi idéntica a la que actualmente se encuentra en Oriente Medio. “Si la explicación de la disminución de los casos de lepra no se encuentra en el patógeno, entonces debe ser en el huésped, es decir, en nosotros, así que ahí es donde tenemos que mirar”, explica Stewart Cole, codirector del estudio y jefe del Instituto de Salud Global de la institución suiza.

Anteriores estudios indican que los humanos desarrollaron resistencia a la enfermedad, ya que las condiciones eran proclives a un proceso de selección natural: una muy alta prevalencia de lepra y el aislamiento social de las personas enfermas.



## El calentamiento global puede afectar



Los cambios de temperatura pueden afectar el equilibrio entre dos especies de microorganismos que sustentan las costras biológicas de suelos, capas finísimas de vida microbiana cruciales para la salud ecológica de las tierras áridas. Una investigación, en la que participan biólogos de la Universidad Autónoma de Madrid, afirma que en 50

años el efecto del calentamiento global sobre este equilibrio podría tener consecuencias importantes para la fertilidad de los suelos.

Un equipo internacional de la Arizona State University, que estudió costras biológicas de suelo en una amplia zona del suroeste norteamericano, demostró que el mantenimiento ecológico de estas se fundamenta en dos especies de cianobacterias. En su trabajo, que publica el último número de la revista *Science*, los investigadores argumentan que el calentamiento global está provocando una redistribución

## Descifrado un mecanismo clave en la virulencia de las infecciones fúngicas

Las metalotioneínas, unas proteínas con la capacidad de unirse a metales pesados, son un factor clave para la virulencia del hongo *Cryptococcus neoformans*, un patógeno que causa graves infecciones en personas con la inmunidad alterada, como los enfermos de sida o los receptores de trasplantes.

Un nuevo estudio publicado en la revista *Cell, Host & Microbe*, revela que las metalotioneínas (MT), proteínas capaces de capturar iones metálicos, son un factor clave para la virulencia del hongo *Cryptococcus neoformans*, que causa graves infecciones en personas con la inmunidad alterada, como los enfermos de sida o los receptores de trasplantes.

El trabajo, llevado a cabo con ratones de laboratorio y en el que han participado Silvia Atrian y Anna Espart, investigadoras del Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB), afirma que cuando las MT están modificadas y no pueden unir metales, el patógeno es incapaz de infectar al huésped. "Desde el punto de vista terapéutico, los resultados del estudio nos indican que todo elemento que interfiera en la síntesis de MT podría impedir el desarrollo de la infección", detalla Espart. Por ello, conocer mejor los mecanismos moleculares para inhibir el proceso de síntesis de la proteína e inactivar la virulencia del patógeno puede abrir nuevos horizontes a la investigación internacional sobre nuevas herramientas farmacológicas y terapéuticas contra la criptococcosis.



## Nuevo antimalárico probado con éxito en ratones humanizados

Los ensayos de un nuevo medicamento contra la malaria en ratones transgénicos con un sistema inmunológico similar al humano han dado buenos resultados, según un estudio publicado esta semana en *Science Translational Medicine*, y que ha contado con la participación española del Medicine Development Campus de Tres Cantos.

Para acabar con la malaria, que afecta a 200 millones de personas y produce 1,2 millones de muertes cada año, se necesitan medicinas que se puedan dar en una única toma oral, que ataquen varias fases del parásito, para evitar su transmisión, y que tengan una vida larga en el interior del organismo para impedir la reinfección. Un nuevo fármaco (ELQ-300) probado en ratones con un sistema inmunitario "humanizado" ha demostrado que cumple con estas condiciones. "El ELQ-300 ataca a la mitocondria del parásito", explica Aaron Nilsen, investigador del Veterans Affairs medical Center de Portland (Estados Unidos) y uno de los autores principales del estudio. "Como la mitocondria es necesaria para la formación del ADN y por lo tanto para la reproducción, el parásito muere sin poder reproducirse", añade.

Al actuar sobre la mitocondria, el fármaco se asegura de atacar todas las fases del parásito, ya que todas ellas necesitan el ADN para poder multiplicarse. Según los resultados del estudio, este medicamento es treinta veces más efectivo que el medicamento más usado en la actualidad contra la malaria en ratones, y las dosis necesarias son diez veces más bajas.



## La vida microbiana en los suelos

geográfica de las dos especies, lo que podría desencadenar efectos impredecibles relacionados con la fertilidad de los suelos y la erosión.

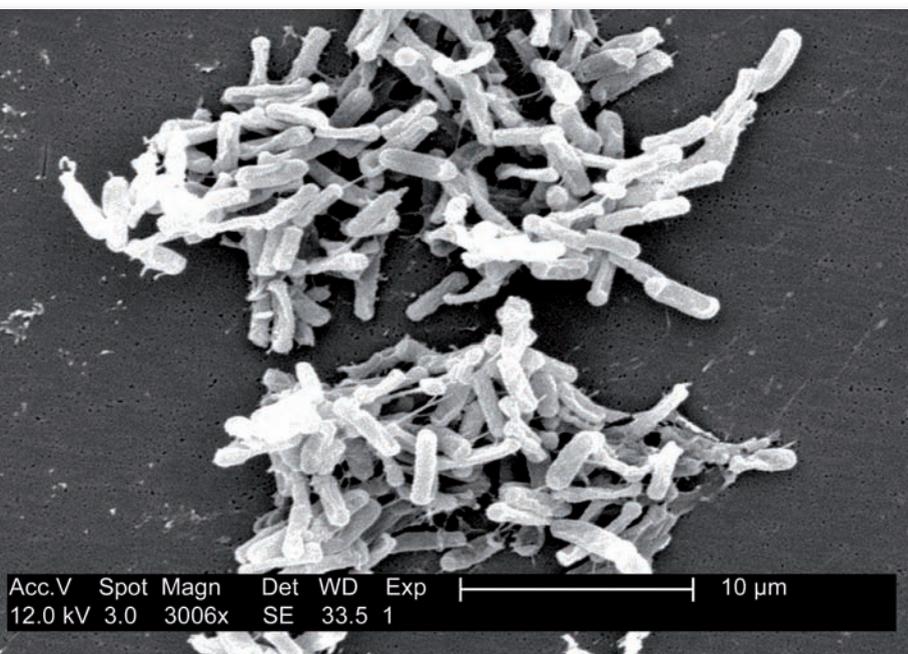
"Para nuestra sorpresa, encontramos que dos especies distintas de estos organismos se habían dividido el territorio ordenadamente. Solíamos pensar que una, *Microcoleus vaginatus*, era la más importante y dominante, pero ahora sabemos que *Microcoleus steenstrupii*, la otra, es igual de importante, sobre todo en los climas más cálidos", agregaron los microbiólogos.

En el trabajo, los investigadores advierten que este patrón de segregación por temperatura detectado en Estados Unidos puede ser similar en todo el mundo. Además, consideran que para la especie *M. vaginatus* no será fácil evolucionar con la suficiente rapidez para tolerar temperaturas más altas.

El equipo hace por tanto un llamado a otros investigadores del clima para que consideren la variable de estos microorganismos en sus análisis sobre el calentamiento global.

# Novedades relevantes sobre la infección por *Clostridium difficile*

## Estudio Europeo de Prevalencia de la ICD: EUCLID



SEGÚN EL ESTUDIO EUCLID, EL MAYOR ESTUDIO REALIZADO A NIVEL DE EUROPA PARA DETECTAR LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN CAUSADA POR LA BACTERIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*:

**Un 20% de los pacientes hospitalizados con diarrea recibe un diagnóstico erróneo**

Más del 20% de los pacientes hospitalizados con diarrea en los hospitales europeos reciben un diagnóstico erróneo, lo que significa que reciben un tratamiento inadecuado. Estos pacientes podrían padecer infección por *Clostridium difficile* (ICD), una conclusión que se desprende de los resultados del Estudio

EUCLID, la mayor investigación sobre prevalencia de esta enfermedad realizada a nivel europeo. Actualmente, la ICD puede llegar a ser mortal, siendo la principal causa de diarrea adquirida en el hospital en los países industrializados.

El Estudio EUCLID, que cuenta con el apoyo de Astellas Pharma, ha tomado como patrón el *Estudio Nacional sobre el Diagnóstico de Clostridium difficile* llevado a cabo en España bajo la dirección del Dr. Emilio Bouza, jefe de servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, quien lo desarrolló con el objetivo de evaluar la situación de esta enfermedad en nuestro país (Alcalá *et al.* CMI 2012; 18(7):E204-13).

En el estudio multicéntrico EUCLID han participado **482 hospitales** procedentes de 20 países europeos, que han enviado un total de **3.920 muestras fecales** para su análisis en el Laboratorio Coordinador Nacional (LCN). Casi una de cada cuatro muestras (**24,6 %**) detectadas como positivas para *C. difficile* en el LCN no había sido evaluada en el hospital y 47 pacientes (**2,3 %**) que dieron positivo para *C. difficile* en el LCN habían sido evaluados en el hospital, pero con un resultado negativo erróneo. Hay que destacar que sólo el **10,6 %** de los hospitales había evaluado todas las muestras fecales diarreicas de los pacientes ingresados, y que sólo el **27,4 %** había utilizado un algoritmo óptimo de diagnóstico para la ICD en la evaluación rutinaria.

El estudio EUCLID indica que la media de incidencia de ICD en Europa es de **6,6 por cada 10.000** pacientes hospitalizados. "En este estudio se ha visto que en un solo día, 82 pacientes con *C. difficile* no

fueron diagnosticados debido a la falta de pruebas de laboratorio o de sospecha clínica, y en total 246 pacientes recibieron un resultado incorrecto”, explica Mark Wilcox, profesor de Microbiología Médica en el Leeds Teaching Hospitals y la University of Leeds. “Estos resultados muestran que hay todavía mucho que hacer para mejorar el modo en que el *C. difficile* es actualmente analizado en los hospitales de Europa”.



*Prof. Mark Wilcox, Professor of Medical Microbiology, University of Leeds, and Head of Microbiology, Clinical Director of Pathology and Director of Infection Prevention and Control for The Leeds Teaching Hospitals, Leeds, UK.*

## CDI Europe Report

### Expertos reclaman mejoras en diagnóstico del *C. difficile*

Debido a esta alta tasa de diagnósticos incorrectos, expertos europeos reclaman acciones urgentes y cambios para mejorar la detección y el tratamiento de esta infección en el informe “**CDI in Europe**”, hecho público recientemente durante la reunión de HOPE (*European Healthcare and Hospital Federation*). El documento destaca tanto las actuales deficiencias en el tratamiento de la ICD como los pasos necesarios para hacer frente a estas acciones.

El informe “CDI in Europe”, escrito por un grupo de destacados expertos europeos en enfermedades infecciosas con el apoyo de Astellas Pharma Europe Ltd., plantea la introducción de sistemas de vigilancia a nivel nacional en todos los estados miembros e incrementar la formación y concienciación de los pacientes. **El objetivo es mejorar las tasas de sospecha y diagnóstico, así como incrementar la concienciación y adherencia a las directrices terapéuticas y de control de la infección.**

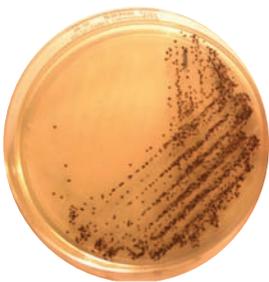
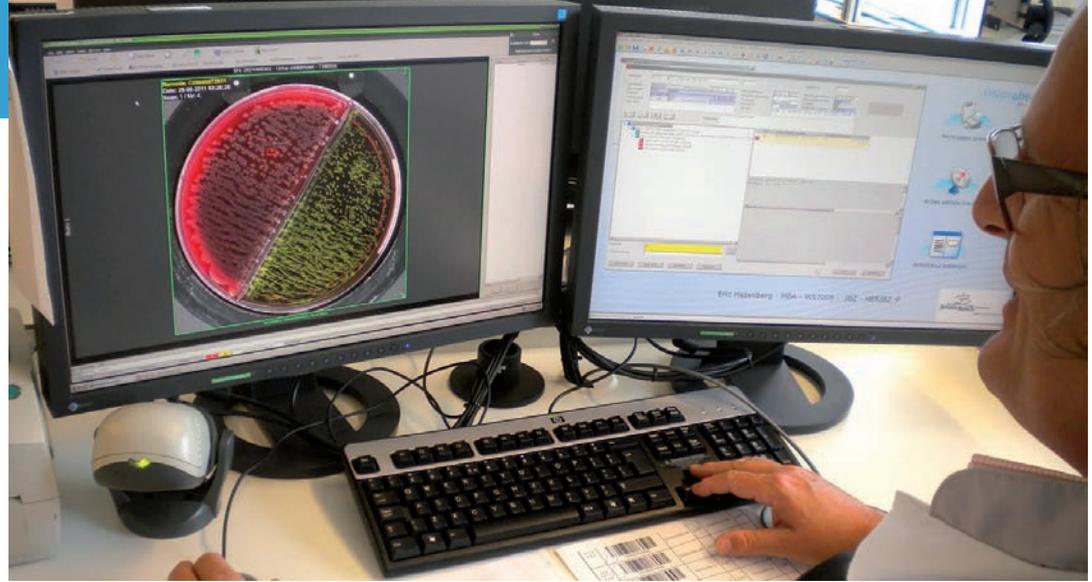
Existen importantes diferencias entre países en lo referente al desarrollo de sistemas de vigilancia de la ICD. A 2011, 17 países europeos cuentan con sistemas de vigilancia para la notificación de la ICD; pero sólo en 12 de ellos la notificación es de carácter obligatorio. Los autores recomiendan que en todos los países europeos se deberían establecer sistemas de vigilancia a nivel nacional para la ICD adquirida en el entorno hospitalario, utilizando las definiciones de caso estandarizadas y las pruebas de laboratorio de acuerdo con las recomendaciones actuales.

La ICD supone actualmente un gran impacto en los sistemas de salud y los pacientes infectados pueden permanecer en el hospital un periodo extra de entre 1 y 3 semanas con un coste adicional de hasta 14.000 euros, en comparación con los pacientes sin esta infección. “Es vital que los gobiernos vean el tratamiento de la ICD como un indicador clave de la seguridad de los pacientes y de la calidad asistencial, y se aseguren de que los sistemas necesarios estén en marcha para el manejo de la ICD”, comenta el profesor Mark Wilcox, uno de los autores del informe “CDI in Euro-



pe”. “La ICD es un problema en los hospitales y residencias, y puede suponer un consumo importante de los recursos sanitarios. Creo que la implementación de estas recomendaciones anunciadas en el informe ayudarán a la detección de la ICD, llevando posteriormente a la reducción en su incidencia y en el impacto en las vidas de los pacientes”.

El informe identifica varias de las razones por las que la ICD no se trata de forma correcta. En muchos países existe un nivel inadecuado de concienciación sobre la ICD entre los médicos y otros trabajadores sanitarios, lo que conlleva a un infradiagnóstico. Cuando



se produce esto, el tratamiento se retrasa o se omite, llevando a un aumento de la morbilidad y de complicaciones en el tratamiento de las enfermedades coexistentes. Las medidas proactivas de control de la infección también podrían retrasarse, aumentando el riesgo de futuros brotes epidémicos. Además, sólo la tercera parte de los países europeos dispone de recomendaciones nacionales para el algoritmo diagnóstico de la CD.

“Damos la bienvenida a este informe y a sus recomendaciones para la mejora del tratamiento de los pacientes con ICD”, explicó Pascal Garel, consejero delegado de la European Hospital and Healthcare Federation (HOPE). “Las infecciones asociadas con los cuidados sanitarios, sobre todo la ICD, una infección destacable en Europa, son una preocupación importante de cara a los hospitales. Disponemos de soluciones y de buenas prácticas. El objetivo ahora está en aumentar nuestros esfuerzos para promocionarlos en Europa, hacer frente a las infecciones asociadas con los cuidados sanitarios y reducir su carga para los hospitales y pacientes europeos”.

#### **Acerca de la infección por *Clostridium difficile* (ICD)**

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una enfermedad grave causada por la infección de la pared interna del colon por la bacteria *C. difficile*. La bacteria produce toxinas que causan la inflamación del colon,

diarrea y, en algunos casos, la muerte. Los pacientes suelen desarrollar la ICD por el uso de antibióticos de amplio espectro que pueden alterar la flora intestinal normal, permitiendo la proliferación del *C. difficile*.

El riesgo de padecer ICD y la recurrencia de la enfermedad es particularmente elevada en pacientes mayores de 65 años. La recurrencia de ICD ocurre hasta en un 25% de los pacientes dentro de los 30 días de inicio del tratamiento con las terapias actuales. La ESCMID ha identificado la recurrencia como el problema más importante en el tratamiento de la ICD.

#### **Acerca de HOPE**

HOPE, la *European Hospital and Healthcare Federation*, es una organización internacional sin ánimo de lucro creada en 1966. HOPE representa las asociaciones nacionales de hospitales públicos y privados, así como propietarios de hospitales, ya sean federaciones de autoridades locales y regionales o servicios de salud nacionales. En la actualidad, HOPE está formada por 34 organizaciones procedentes de 27 Estados Miembros de la Unión Europea, Suiza y la República de Serbia. La misión de HOPE es promocionar las mejoras en la salud de los ciudadanos de Europa, el elevado estándar de los tratamientos hospitalarios y la mejora de la eficacia con humanidad en la organización y funcionamiento del hospital y los servicios de salud. Si desea más información en torno a HOPE, visite la página web <http://www.hope.be/>.

## Bibliografía

Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Ashe S, Ashwin H, Lee F, et al. First report from European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of *Clostridium difficile* Infection in hospitalised patients with Diarrhoea (EUCLID). LB2968. ECCMID 2013, Berlin. Disponible en:

[http://www.escmid.org/escmid\\_library/online\\_lecture\\_library/?search=1&current\\_page=1&search\\_term=euclid&entrytype%5B%5D=18&entrytype%5B%5D=20&entrytype%5B%5D=17&entrytype%5B%5D=19&entrytitle%5B%5D=4534](http://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/?search=1&current_page=1&search_term=euclid&entrytype%5B%5D=18&entrytype%5B%5D=20&entrytype%5B%5D=17&entrytype%5B%5D=19&entrytitle%5B%5D=4534) (Visitado en 26/05/2013).

Barbut F, Cornely O, Fitzpatrick F, Kujiper E, Nagy E, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* Infection in Europe. A CDI Europe report. Abril 2013. Disponible en:

<http://www.epgonline.org/documents/anti-infectives/CDI%20HCP%20Report.pdf> (Visitado en 26/05/2013).

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



... y libere a su paciente de un mayor riesgo  
de recurrencias \*<sup>1</sup>

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

1. DIFICLIR<sup>TM</sup> 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 Periodo 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

Dificlir 200 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos (blísters 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/>.

# Curiosidades sobre la tos ferina

**Fernando A. Moraga-Llop.** Presidente de la Sociedad Catalana de Pediatría

## Jules Bordet y Manuel Moreno.

### *Bordetella pertussis* y la microbiología española

Jules Jean Baptiste Vincent Bordet (1870-1961), médico, microbiólogo e inmunólogo belga, trabajó en el Instituto Pasteur de París desde 1894 y luego en 1899 fundó el Instituto Pasteur de Bruselas, donde trabajó hasta el año 1940. Descubridor del bacilo que produce la tos ferina, junto con Octave Gengou, que cultivaron en 1906 en el medio que lleva su nombre. En 1919 recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus estudios sobre el complemento.

El nombre del microorganismo que causa la tos ferina, *Bordetella pertussis*, se debe a un microbiólogo español, el doctor Manuel Moreno López, quien con una gran clarividencia propuso la creación del nuevo género *Bordetella*, el 21 de octubre de 1952, en el VIII Congreso Nacional de Pediatría celebrado en Barcelona, y al año siguiente en el VI Congreso Internacional de Microbiología en Roma, después de proponerlo a los profesores Bordet, padre e hijo, con quienes



Jules Bordet (1870-1961).

tenía una importante relación científica.

El doctor Moreno López hizo la propuesta de denominar al nuevo género *Bordetella* en honor a uno de sus descubridores. Margaret Pittman, del National Institute of Health de Bethesda (Estados Unidos), apoyó la aceptación del género, que se incluyó en el Bergey's Manual en 1954 con la referencia del

artículo de Moreno López.

El doctor Moreno López fue, desde 1967 y hasta su fallecimiento en 1990, jefe del Servicio de Microbiología y Epidemiología de la Clínica Puerta de Hierro, de Madrid, y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. ("Historia de la vacunología. Se publicaba hace 60 años". En: Campins M, Moraga-Llop FA, editores. Vacunas 2012. Barcelona: Gráficas Campás; 2012, p. 259-66).

## La tos ferina: la tos de los 100 días

Un padre que tenía ingresado por tos ferina a su hijo de tres meses de edad me preguntó hace unos años, al ser dado de alta el niño, todavía con bastante tos pero ya sin apneas (que habían sido el motivo del ingreso), cuánto tiempo le podía durar todavía la tos. Yo le pregunté si sabía cómo se denominaba a la tos ferina en chino y él se quedó muy extrañado, pero mi respuesta le tranquilizó: "la tos ferina en China se conoce como la tos de los 100 días". ¿Tanto puede durar la tos? Como máximo 100 días le respondí. La duración de

la tos ferina, considerando los tres periodos de su espectro clínico, es la siguiente:

- Prodrómico o catarral: 1 a 2 semanas.
- De estado o de paroxismos: 2 a 6 semanas.
- De convalecencia: 2 a 6 semanas. En este periodo pueden presentarse recurrencias debido a procesos virales intercurrentes (la llamada "tos de recuerdo").

Si tenemos en cuenta el límite superior del intervalo de duración de cada periodo, la tos ferina dura como máximo 14 semanas, es decir, prácticamente 100 días.

## Los nombres de la tos ferina

*Tos ferina* en español y *tosse ferina* en portugués: tos de las fieras. ¿Pero acaso tosen así los leones o los tigres? No sé si algún pediatra los habrá oído toser. En italiano se la identifica con la tos de los perros (*pertosse* o *tosse canina*).

*Pertussis*: término latino que significa «tos (*tussis*) intensa (*per*)».

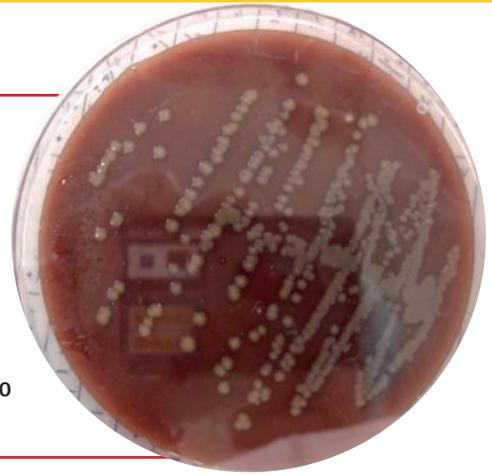
*Coqueluche*: sobre el origen de este término hay dos teorías principales. La más socorrida es la onomatopéyica, según la cual el término proviene de *coq*, el «gallito» que culmina las quintas de tos. La otra teoría propone como origen *coqueluchon*, que es una caperuza o bonete en forma de capuchón que se ponía como aislamiento a los niños tosedores (a raíz de una epidemia ocu-

百日咳

BAI (cien) RI (días) KE (tos)

### ***Bordetella pertussis*, una elusiva damisela**

Walter Ledermann, ya citado, nos habla de *Bordetella* como «una elusiva damisela». En muchos textos de microbiología se la define con el anglicismo *fastidiosa* (errónea traducción de *fastidious*), refiriéndose a la dificultad de cultivarla porque requiere cultivos especiales; es decir, es una bacteria de cultivo exigente. Ledermann define a *Bordetella* como «increíblemente bella cuando brilla, como una perla, en el agar carbón, o se la divisa, envuelta en un halo dorado, en la oscuridad del microscopio de fluorescencia. Todos los microbiólogos la buscan, aunque sin mucho éxito, ya que se muestra coqueta en la inmunofluorescencia, pero no se deja capturar en el cultivo». Nos elude o evita, y por eso la llama «elusiva damisela» (Rev Chil Infect. 2004;21:241-6).



### **Tratamientos históricos. Subir al Tibidabo en Barcelona**



Ante la falta de tratamientos que frenaran la tos incesante se propuso la idea de una aireación rápida del enfermo, quizás a partir de la observación de que el cultivo de la bacteria se favorecía con un ambiente rico en CO<sub>2</sub>; si así era, un exceso de

oxígeno la mataría. Buscando soluciones, en 1917 Chalamel demostró la eficacia de esta medida y recomendaba subir al enfermito a un *automobile découverte* y someterlo a un exceso de velocidad, con la correspondiente ventolera.

Walter Mater, un médico militar de Estrasburgo, tuvo que enfrentarse en 1927 a un brote de tos ferina en un regimiento de aviación, lo que le permitió ensayar su método de curación en altura, que tuvo un relativo éxito. El aviador, decía, debe estar totalmente descubierto o al menos ampliamente comunicado con el exterior.

Por aquellas fechas también surgió este tipo de tratamiento

en Barcelona. En 1911 se inauguró el Parque de atracciones del Tibidabo en Barcelona, y 10 años más tarde se instalaba la Atalaya o Gran Palanca, una imponente construcción metálica de 50 m de altura que ascendía a los visitantes hasta situarlos a 551 m sobre el nivel del mar. Su éxito fue rotundo, hasta el punto de que entre el público se le atribuyeron propiedades curativas si los niños con tos ferina pasaban unos minutos en esas alturas. Hoy es una atracción única en el mundo, que no ha perdido la capacidad de ofrecernos sensaciones difíciles de olvidar (<http://www.tibidabo.es/es/historia/atracciones>).

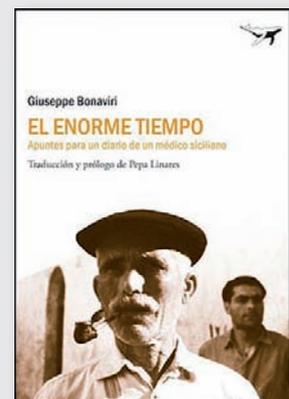
rrida en Francia en 1414). Walter Ledermann aporta otra teoría y cree que el término se deriva de *coquette*, es decir, la «coqueta» *Bordetella*, que se muestra bella en la inmunofluorescencia pero no se deja capturar en el cultivo.

**Catarro:** habitualmente la palabra «catarro» se aplica al resfriado; es decir, a cualquier episodio de obstrucción nasal, aumento de moco y tos que tienen los niños, sobre todo en invierno, pero cuando se trata de la tos ferina muchos abuelos en Cataluña la denominan «el catarro», no como se dice habitualmente cuando está resfriado un niño (tiene *un* catarro).



### **La tos ferina en la literatura**

Del libro de Giuseppe Bonaviri, *El enorme tiempo. Apuntes para un diario de un médico siciliano* (Barcelona: Sajalín editores; 2011), donde se describe una epidemia de tos ferina en Mineo, Catania, Sicilia, en los años 1950: «...no era difícil ver a unos niños de tres a cuatro años sentados en una piedra, presas de un acceso de tos, con el rostro de una palidez cianótica y la boca llena de espuma. Por lo común, la tos acababa en vómito y el niño se tranquilizaba».





## 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](mailto: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](http://www.InstitutoLeBlu.com) [redaccion@InstitutoLeBlu.com](mailto: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.



**Galardón promovido por la empresa Eppendorf en colaboración con la revista Nature**

## UN CIENTÍFICO DEL CENTRO DE REGULACIÓN GENÓMICA GANA EL PREMIO EPPENDORF A JÓVENES INVESTIGADORES

*“Queremos entender cuándo es posible predecir exactamente las propiedades de un individuo a partir de sus secuencias genómicas”*



nes son moduladas durante el desarrollo por factores ambientales y por la interacción con otros productos génicos.

Los resultados obtenidos por Lehner ofrecen nuevos enfoques para la detección de predis-

posiciones genéticas para ciertas enfermedades, particularmente para el cáncer.

Según ha explicado Lehner, en su trabajo de investigación utiliza “organismos modelo”, tales como levadura, gusanos o tumores para entender cuándo es posible predecir exactamente las propiedades de un individuo a partir de sus secuencias genómicas, y por qué razones esto frecuentemente no es posible.

Según Lehner, “la mayoría de mutaciones génicas que causan enfermedades no las causan en la mayoría de las personas que son portadoras. Nosotros estudiamos la causa del por qué ocurre esto, ya que una mutación puede tener un efecto en una persona y ninguna en otra. Básicamente hay tres explicaciones: la primera es que el resultado de una mu-



Ben Lehner.

tación puede depender del entorno, como por ejemplo tener una dieta determinada o respirar un aire muy contaminado. La segunda es la genética, ya que las consecuencias de una mutación pueden depender de miles de otras mutaciones que hay en el genoma de un individuo. Y la tercera es la suerte. Nosotros estudiamos fundamentalmente las dos últimas: cómo los genes y la suerte influyen en la respuesta de las mutaciones heredadas. Lo hacemos mediante organismos (gusanos y levaduras) que nos sirven de modelos, en los que podemos realizar experimentos genéticos muy meticulosos y a gran escala, y con el análisis de los datos existentes de muchos organismos, incluyendo los humanos”, afirmó.

El científico del Centro de Regulación Genómica (CRG) Ben Lehner ha sido galardonado con el Premio Eppendorf a Jóvenes Investigadores por su trabajo en la investigación de las diferencias entre individuos a partir del estudio del genoma y el ambiente, ha informado hoy el CRG.

El galardón Eppendorf, promovido por la empresa alemana Eppendorf en colaboración con la revista científica *Nature*, premia cada año desde 1995 a un investigador menor de 35 años que trabaje en Europa, en una decisión que toma un jurado presidido por el director del Instituto Max Planck de Química, Reinhard Jahn.

Ben Lehner ha centrado su trabajo en investigar por qué las mutaciones en el genoma se expresan en fenotipos diferentes, de manera que ha contribuido a una mejor comprensión de cómo las funciones de los ge-



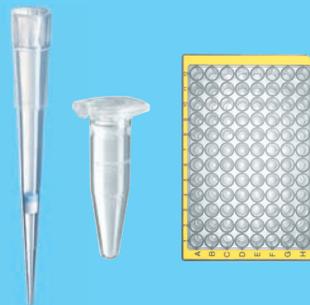
## Certeza absoluta

### 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](http://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

### XII Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)

Madrid / 2-4 octubre de 2013

Lugar: Pabellón docente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Más información: [www.congresoseq.es](http://www.congresoseq.es)



XII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUIMIOTERAPIA  
MADRID 2-4 OCTUBRE 2013



Hospital Clínico San Carlos.

### 6th Trends in Medical Mycology

11-14 de octubre de 2013

Copenhague, Dinamarca.

Más información: [http://www.timm2013.org/en/Introduction\\_20\\_70.html](http://www.timm2013.org/en/Introduction_20_70.html)



### 6th Advances Against Aspergillosis

27 de febrero - 2 de marzo de 2014

Madrid. Centro de Convenciones del Hotel Meliá Castilla

El próximo congreso Advances Against Aspergillosis, se celebrará en Madrid, del 27 de febrero al 1 de marzo de 2014.

Más información: <http://www.AAA2014.org>



6th ADVANCES AGAINST  
**ASPERGILLOSIS**

Madrid, Spain

27 February - 1 March 2014

Meliá Castilla Conference and Convention Centre

[www.AAA2014.org](http://www.AAA2014.org)



**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 (IPPC); 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 EIO o con IPPC. La daptomicina es activa contra las bacterias gram-positivas solamente. En el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o ciertos tipos de bacterias anaerobias; Cubicin debe ser administrado simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados. Deben tomarse en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. **Psología 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). **Psología.** IPPBC sin bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 4 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección; IPPBC con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente; Endocarditis infecciosa del lado derecho conocida o sospechada 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. **Deterioro de la función renal.** La daptomicina se elimina principalmente a través del riñón. Debido a la experiencia clínica limitada (ver a continuación tabla y pie de tabla), Cubicin debe utilizarse en pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina  $Cl_{CR} < 80$  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 creatina 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: **IPPC: sin bacteriemia por *S. aureus*** Aclaramiento de creatinina:  $> 30$  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: **EIO o IPPC: asociadas con bacteriemia por *S. aureus*** Aclaramiento de creatinina:  $> 30$  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 hemodialisis (HD) o con diálisis peritoneal ambulatoria controlada (CAPD). Siempre que sea posible, Cubicin debe ser administrado tras haber completado la diálisis en los días de diálisis. **Deterioro de la función hepática.** No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra Cubicin a pacientes con deterioro de la función hepática leve o moderado (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con deterioro de la función hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Pacientes de edad avanzada.** En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con deterioro de la función renal grave (ver arriba) y la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en pacientes  $> 65$  años son limitados y la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cubicin en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación psicológica. **Forma de administración.** Cubicin se administra vía perfusión intravenosa (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) durante un período de 30 minutos vía inyección intravenosa (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) durante un período de 2 minutos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al producto 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 IPPC o EIO, debe considerarse la instauración de un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(es) presente(s). **Reacciones anafilácticas/hipersensibilidad.** Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con Cubicin. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada. **Neumonía.** Ha quedado demostrado en los ensayos clínicos que Cubicin no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. **EIO causada por *Staphylococcus aureus*** Los datos clínicos sobre el uso de Cubicin en el tratamiento de la EIO 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 psicológicas 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 sobrecrecimiento durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas. **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.** Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con Cubicin (ver sección Reacciones adversas). Si se confirma o sospecha la DADC, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Cubicin e instaurar una terapia adecuada según esté indicado clínicamente. **Interacciones farmacológicas/ensayos de laboratorio.** Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utiliza para la valoración cruzada reactivos de la trombotestina recombinante (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Creatina fosfoquinasa y miopatía.** 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, mioglobinemia 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 algunos incrementos de la CPK en el plasma superando 5x el Límite Superior de la Normalidad (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cubicin (1,9%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda que, la CPK en el plasma debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia; la CPK se debe medir más frecuentemente (al menos las primeras semanas de tratamiento, cada 2-3 días p.ej.) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatía. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min, ver también sección Psología y forma de administración), incluyendo aquellos con hemodialisis o CAPD, y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatía (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y oxicampina). En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina, y en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más de una vez por semana; No debe administrarse Cubicin a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miopatía, a no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo; Los pacientes deben ser monitorizados regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatía. Deben monitorizarse los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de Cubicin si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal. **Neuropatía periférica.** Los pacientes que desarrollan signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con Cubicin deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver secciones Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad). **Neumonía eosinofílica.** Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes que están recibiendo Cubicin (ver sección Reacciones adversas). En la mayoría de los casos notificados asociados con Cubicin, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos. La mayoría de los casos se produjeron después de más de 2 semanas de tratamiento con Cubicin y mejoraron cuando se interrumpió el tratamiento con el mismo y se inició el tratamiento con esteroides. Se ha notificado recurrencia de la neumonía eosinofílica en relación a la reexposición. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras están recibiendo Cubicin deben ser sometidos a una evaluación médica rápida, incluyendo, si es necesario, lavado broncoalveolar, para excluir otras causas (p.ej. infección bacteriana, infección fúngica, parásitos, otros medicamentos). Debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Cubicin e iniciarse el tratamiento con esteroides sistémicos en caso necesario. **Deterioro de la función renal.** Se han observado casos de deterioro de la función renal durante el tratamiento con Cubicin. El deterioro de la función renal grave puede también, por sí mismo, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatía (ver arriba). Se necesita un ajuste del intervalo de dosis de Cubicin en pacientes cuyo aclaramiento de la creatinina sea  $< 30$  ml/min (ver secciones Psología 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 el riesgo potencial. Se recomienda precaución cuando se administre Cubicin a pacientes que padezcan ya algún grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de la creatinina  $< 80$  ml/min) antes del inicio de la terapia con Cubicin. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal. Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Obesidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC)  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> pero con un aclaramiento de la creatinina  $> 30$  ml/min, el AUC<sub>0-24</sub> (área bajo la curva) de la daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Cubicin con aztreonam, tobramicina, warfarina y protobencida. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o protobencida, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vio significativamente afectada por aztreonam. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos utilizando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administra conjuntamente con tobramicina. La experiencia con la administración concomitante de Cubicin y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Cubicin. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miopatía (p.ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de 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 miopatía durante el tratamiento con Cubicin, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben ser medidos más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatía. Ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo. **Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad.** La daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debido a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal. Durante la farmacovigilancia post-comercialización se han notificado casos de interferencia entre la daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interferencia causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores del TP e INR en pacientes que usan daptomicina, debe pensarse en una posible interacción *in vitro* en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o del INR en un momento en el cual los 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 neonatal. Cubicin no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, es decir, solamente si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. **Lactancia.** En un estudio de un único caso en humanos, Cubicin se administró por vía intravenosa diariamente durante 28 días a una madre lactante a una dosis de 500 mg/día, y se recogieron muestras de leche de la paciente durante un período de 24 horas en el día 27. La concentración media más elevada de daptomicina en la leche fue de 0,045 mcg/ml, la cual es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que no se obtenga una mayor experiencia, debe interrumpirse la lactancia cuando Cubicin se administra a madres lactantes. **Fertilidad.** No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad para daptomicina. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando las reacciones adversas observadas, se considera poco probable que Cubicin produzca efecto alguno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** **Resumen del perfil de seguridad.** En los ensayos clínicos, 2.011 sujetos recibieron Cubicin. En estos ensayos, 1.221 sujetos recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de los cuales 1.108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 sujetos recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de los cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. Se notificaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con Cubicin y comparador. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (frecuencia definida como frecuente  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) son: Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis, anemia, exantema, insomnio, mareos, cefalea, hipotensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión, niveles anormales de la función hepática (aumento de la albúmina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)), náusea, prurito, dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, astenia. Las reacciones adversas notificadas menos frecuentemente, pero de más graves, incluyen reacciones de hipersensibilidad, neumonía eosinofílica, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos causada por fármacos (DRESS), angioedema y rabdomiolisis. **Listado tabulado de reacciones adversas.** Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento, clasificadas en intervalos de frecuencias definidos como: muy frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles); Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Table 1. Reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes postcomercialización. Clasificación de órganos del sistema (COS): Infecciones e infecciones. Frecuencia (Fre.): Frecuente. Reacciones adversas (RA): Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis. Fre.: Poco frecuente. RA-Fungemia. Fre.: No conocida. RA-Diarrea asociada a *Clostridium difficile*\*\*\*. COS: Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Fre.: Frecuente. RA-Anemia. Fre.: Poco frecuente. RA-Trombocitopenia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR). Fre.: Rara. RA-Tiempo de protrombina (TP) prolongado. COS: Trastornos del sistema inmunológico. Fre.: 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 plasmática, exantema vesiculobuloso con afectación de la membrana mucosa y sensación de tumefacción orofaríngea. Fre.: No conocida. RA-Anafilaxis\*\*\*. Fre.: No conocida. RA-Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, respiración sibilante, pirexia, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica en la boca. COS: Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Fre.: Poco frecuente. RA-Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico. COS: Trastornos psiquiátricos. Fre.: Frecuente. RA-Ansiedad, insomnio. COS: Trastornos del sistema nervioso. Fre.: Frecuente. RA-Mareos, cefalea. Fre.: Poco frecuente. RA-Paréstias, trastornos del sueño, tremor. Fre.: No conocida. RA-Neuropatía periférica\*. COS: Trastornos del oído y del labirinto. Fre.: Poco frecuente. RA-Vértigo. COS: Trastornos cardíacos. Fre.: Poco frecuente. RA-Taquicardia supraventricular, extrasístole. COS: Trastornos vasculares. Fre.: Frecuente. RA-Hipertensión, hipotensión. Fre.: Poco frecuente. RA-Sofocos. COS: Trastornos respiratorios, bronquios y mediastínicos. Fre.: No conocida. RA-Neumonía eosinofílica\*\*\*. COS: Trastornos gastrointestinales. Fre.: Frecuente. RA-Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. Fre.: Poco frecuente. RA-Dispepsia, glositis. COS: Trastornos hepatobiliares. Fre.: Frecuente. RA-Niveles anormales de la función hepática? (aumento de la albúmina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)). Fre.: Rara. RA-Ictericia. COS: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Fre.: Frecuente. RA-Exantema, prurito. Fre.: Poco frecuente. RA-Urticaria. COS: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Fre.: Frecuente. RA-Dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK). Fre.: Poco frecuente. RA-Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, aumento de la lactato sérico deshidrogenasa (LDH). Fre.: No conocida. RA-Rabdomiolisis\*\*\*. COS: Trastornos renales y urinarios. Fre.: 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. Fre.: Poco frecuente. RA-Vaginitis. COS: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Fre.: Frecuente. RA-Reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, astenia. Fre.: 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 está se define como frecuencia no conocida. \*\* Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. \*\*\* Aunque la incidencia exacta de neumonía eosinofílica asociada con daptomicina es desconocida, hasta la fecha la tasa de notificaciones espontáneas es muy baja ( $< 1/1000$  pacientes).<sup>1</sup> En algunos casos de miopatía con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaron también valores de transaminasas elevados. Estos incrementos se encuentran posiblemente relacionados con los efectos sobre la musculatura esquelética. La mayoría de tales incrementos se correspondían con una toxicidad del grado 1-3 y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.<sup>2</sup> En aquellos casos en que se dispóna de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiolisis se produjeron en pacientes que tenían deterioro de la función renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiolisis. Los datos de seguridad de la administración de daptomicina vía inyección intravenosa durante 2 minutos provienen de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos. En base a los resultados de estos estudios, los dos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa durante 2 minutos y la perfusión intravenosa durante 30 minutos, tienen un perfil similar de tolerancia y seguridad. No existe una diferencia relevante en cuanto a la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas. **Sobredosis.** En caso de sobredosis se recomienda terapia de soporte. La daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodialisis (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 FARMACOCÍNICOS. Lista de excipientes.** Hidróxido de sodio. **Incompatibilidades.** Cubicin no es ni física ni químicamente compatible con disoluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. **Período de validez.** 3 años. Después de la reconstitución: La estabilidad física y química durante el uso de la solución reconstituida en el vial ha sido demostrada para 12 horas a 25°C y hasta un máximo de 48 horas a 2°C – 8°C. La estabilidad física y química de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25°C o 24 horas a 2°C – 8°C. Para la perfusión intravenosa durante 30 minutos, el tiempo combinado de conservación (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsas para perfusión; ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 24 horas a 2°C – 8°C). Para la inyección intravenosa durante 2 minutos, el tiempo de conservación de la solución reconstituida en el vial (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 48 horas a 2°C – 8°C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Este producto no contiene conservantes o agentes bacteriostáticos. Si se conserva en su vena (entre 2°C y 8°C), para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o reconstituido y diluido, ver sección Período de validez. **Naturaleza y contenido del envase.** Viales individuales de 10 ml de vidrio transparente tipo I con tapones de goma tipo I y precintos de aluminio con cápsula de cierre "flip-off" de plástico amarillo (para la dosis de 350 mg) o de plástico azul (para la dosis de 500 mg). Disponible en envases que contienen 1 vial o 5 viales. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos o como una inyección durante 2 minutos (ver secciones Psología 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 aséptica. 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 empaque completamente el producto, y después se debe dejar 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 total 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 de 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 todo 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 líquido con el fin de obtener el volumen 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 Psología 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, flucanazol, levofloxacilo, dopamina, heparina y lidocaina. **Cubicin administrado como inyección intravenosa durante 2 minutos.** No debe utilizarse agua para la reconstitución de Cubicin para inyección intravenosa. Cubicin debe reconstituirse únicamente con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se obtiene una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para inyección. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aséptica. 1. La 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 empaque completamente el producto, y después se debe dejar 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 de 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 líquido 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 Psología y forma de administración. Los viales de Cubicin son exclusivamente para uso único. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución (ver sección Período de validez). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited, Wilmshurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/05/328/001, EU/05/328/002, EU/05/328/003, EU/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:** 02/12/12. 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 / DISPENSACIÓN:** Cubicin 350 mg (envase de 1 vial): PVL: 79,50 Euros / PVP (IVA): 124,20 Euros; **Cubicin 500 mg (envase de 1 vial):** PVL: 100,01 Euros / 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**<sup>®</sup>  
daptomicina

## EFICACIA

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

## COMODIDAD

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

 **NOVARTIS**

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