

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 27

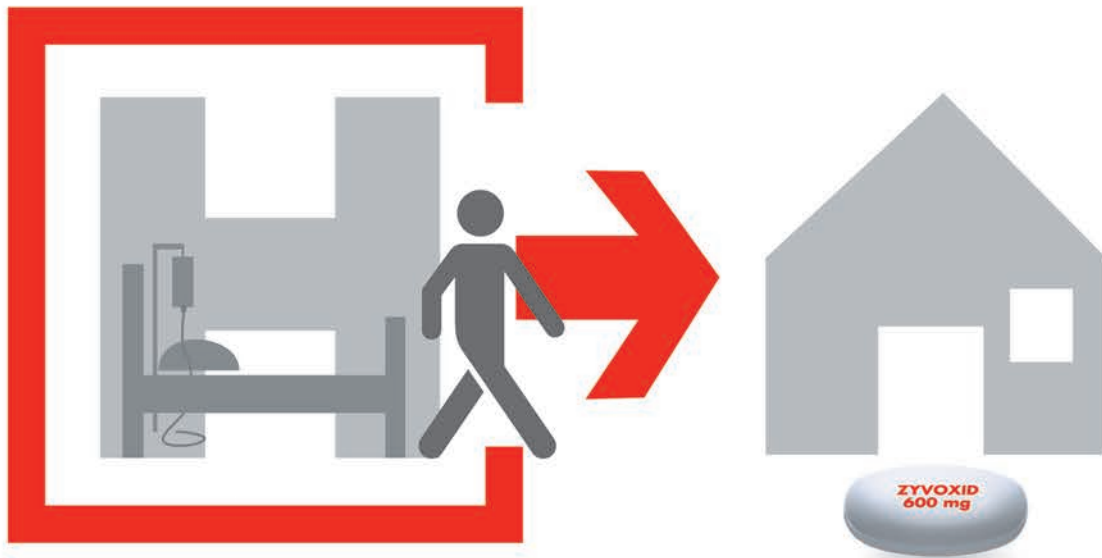
Número 2

Junio 2014

Páginas: 87 - 140



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia



La libertad de la terapia secuencial

- ➔ Biodisponibilidad oral del 100%¹
- ➔ Permite la terapia secuencial **de vía intravenosa a vía oral**, sin cambiar la dosificación y sin cambiar de medicamento²

IV/Oral
ZYVOXID[®]
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

IV/Oral

ZYVOXID®

(linezolid)

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

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

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a linezolid o a alguno de los excipientes (Lista de excipientes). Linezolid no debe usarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoamino oxidasas A o B (p.ej. fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma de dicha medicación. A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se administrará a pacientes con las siguientes condiciones clínicas basales o que estén en tratamiento con los siguientes medicamentos: - Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinóide, tioroxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoefectivas, estado confusional agudo. - Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₂, de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p.ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p.ej. dopamina, dóbutamina), petidina o buspirona. Los datos de los estudios en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento (Embarazo y lactancia). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid sobre el riesgo de inhibición de la MAO en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible una estrecha observación y monitorización del paciente (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La suspensión oral reconstituída contiene una fuente de fenilalanina (aspartamo) equivalente a 20 mg por cada 5 ml de suspensión. Por tanto, esta formulación puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria. La suspensión contiene también sacarosa, manitol y 1,7 mg/ml de sodio. Por tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. La suspensión oral contiene manitol, lo que puede tener un ligero efecto laxante. La suspensión oral contiene 8,5 mg de sodio por cada 5 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; que reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o afecte de forma adversa el recuento o la función plaquetaria; que presenten insuficiencia renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Linezolid debe administrarse únicamente a aquellos pacientes en los que se pueda realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas. Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave debe interrumpirse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implantar las medidas terapéuticas apropiadas. Se recomienda además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal. En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante períodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con mayor frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado durante la experiencia post-comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron linezolid durante más de 28 días. Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de acidosis metabólica (incluyendo náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación mientras están siendo tratados con linezolid deben recibir atención médica inmediata. En un estudio abierto en pacientes graves con infecciones vasculares relacionadas con catéter se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por grampositivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos grampositivos (odds ratio 0,96; IC 95%: 0,58-1,59), pero fue significativamente superior ($p = 0,0162$) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro microorganismo o en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; IC 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el brazo de linezolid, hubo más pacientes que adquirieron infecciones por microorganismos gramnegativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo gramnegativos y por infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos gramnegativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles (ver Indicaciones terapéuticas). En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos gramnegativos. Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decubito, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, se posee una experiencia limitada de la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías. Linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, únicamente si el beneficio esperado se considera superior al posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibacterianos, incluyendo linezolid. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de cualquier antibacteriano. Si se sospecha o confirma una colitis asociada al antibiótico, puede estar justificado interrumpir el linezolid y se deben tomar las medidas oportunas. No se han evaluado en ensayos clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal. Ocasionalmente, el uso de antibióticos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presentan candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid cuando se administra más de 28 días. Se han notificado casos de neuropatía óptica y periférica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con Zyvoxid; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante períodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días. Se debe advertir a todos los pacientes que comuniquen síntomas de alteración visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En tales casos, se recomienda evaluar la función visual lo antes posible y debe consultarse al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser monitorizada regularmente, en cualquier paciente tratado con Zyvoxid por un período superior a los 28 días recomendados. La continuación del tratamiento con Zyvoxid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, debe ser valorada frente a los posibles riesgos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. En la mayoría de estos casos, se notificó un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas. Se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones. En los estudios realizados en ratas adultas macho con niveles de exposición a linezolid similares a los esperados en humanos, se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente (ver Contraindicaciones). Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloreto de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloreto de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14-18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8-11 mmHg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que si se administra linezolid con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada. En voluntarios sanos, se estudió el potencial de interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano. Se administraron dos dosis de 20 mg de dextrometorfano con una diferencia de 4 horas, con o sin linezolid. En los sujetos sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano no se observaron efectos del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, hiperreflexia). Durante la experiencia postcomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos. Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con inhibidores de la recaptación de la serotonina, (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas). No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que

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

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

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 2014
Sociedad Española de
Quimioterapia

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



Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de
soporte válido

ISSN
0214-3429

Depósito Legal
M-32320-2012

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

Impresión
España

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

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

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

CUBICIN BOLO INTRAVENOSO DE 2 MINUTOS

ACERTAR DESDE EL PRINCIPIO

ES LA MEJOR MEDICINA

 **CUBICIN**[®]
daptomicina

EFICACIA

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

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**⁵.

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

 **CUBICIN**[®]
daptomicina

Bibliografía

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

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

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

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Cubicin 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. Cubicin 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 350 / 500 mg de daptomicina. 1 ml contiene 50 mg de daptomicina tras su reconstitución con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución inyectable y para perfusión. Polvo liofilizado de color amarillo pálido a marrón claro. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Cubicin está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas). - Infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc). - Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibacterianos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, que debe estar basada en el asesoramiento de un experto. Ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas. - Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con IPPBc. La daptomicina es activa contra las bacterias gram-positivas solamente. En el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o ciertos tipos de bacterias anaeróbicas, Cubicin debe ser administrado simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados. Deben tomarse en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. **Posología y forma de administración.** Los ensayos clínicos en pacientes utilizaron la perfusión de daptomicina durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina como una inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración únicamente se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se compara con la misma dosis administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética y perfil de seguridad de daptomicina (ver también secciones Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas). **Posología - IPPBc sin bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente:** 4 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección. - IPPBc con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. - Endocarditis infecciosa del lado derecho conocida o sospechada 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 CLCr < 80 ml/min) únicamente cuando se considere que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Debe monitorizarse estrechamente la respuesta al tratamiento, la función renal y los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK) en todos los pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (ver también secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). Ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal según indicación y aclaramiento de creatinina. Indicación de uso, Aclaramiento de creatinina, Recomendación de dosis, Comentarios, IPPBc sin bacteriemia por *S. aureus*, ≥ 30 ml/min, 4 mg/kg una vez al día, --, < 30 ml/min, 4 mg/kg cada 48 horas, (1, 2), EID o IPPBc asociadas con bacteriemia por *S. aureus*, ≥ 30 ml/min, 6 mg/kg una vez al día, --, < 30 ml/min, 6 mg/kg cada 48 horas, (1, 2). (1) La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). (2) El mismo ajuste de dosis, el cual está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, Cubicin debe ser administrado tras haber completado la diálisis en los días de diálisis. **Deterioro de la función hepática.** No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra Cubicin a pacientes con deterioro de la función hepática leve o moderado (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con deterioro de la función hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Pacientes de edad avanzada.** En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con deterioro de la función renal grave (ver arriba y la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en pacientes > 65 años son limitados y la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cubicin en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2: sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Forma de administración.** Cubicin se administra vía perfusión intravenosa (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) durante un periodo de 30 minutos o vía inyección intravenosa (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) durante un periodo de 2 minutos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **General.** Si tras el inicio del tratamiento con Cubicin se identifica un foco de infección que no sea IPPBc o EID, debe considerarse la instauración de un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(es) presente(s). **Reacciones anafilácticas/hipersensibilidad.** Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con Cubicin. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada. **Neumonía.** Ha quedado demostrado en los ensayos clínicos que Cubicin no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. **EID causada por *Staphylococcus aureus*.** Los datos clínicos sobre el uso de Cubicin en el tratamiento de la EID debida a *Staphylococcus aureus* se limitan a 19 pacientes. No se ha demostrado la eficacia de Cubicin en pacientes con infecciones en la válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*. **Infecciones profundas establecidas.** Los pacientes con infecciones profundas establecidas deben someterse sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (p.ej. desbridamiento, extirpación de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula). **Infecciones enterocócicas.** No existe evidencia suficiente para poder determinar la posible eficacia clínica de Cubicin en infecciones causadas por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Además, no se han identificado las pautas posológicas de daptomicina apropiadas para el tratamiento de infecciones enterocócicas, con o sin bacteriemia. Se han notificado fracasos con daptomicina en el tratamiento de infecciones causadas por enterococos que estuvieron acompañadas principalmente por bacteriemia. En algunos casos, este fracaso terapéutico estuvo asociado con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina. **Microorganismos no sensibles.** El uso de antibacterianos puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas. **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.** Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con Cubicin (ver sección Reacciones adversas). Si se confirma o sospecha la DADC, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Cubicin e instaurar una terapia adecuada según está indicado clínicamente. **Interacciones fármaco/ensayos de laboratorio.** Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de la tromboplastina recombinante (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Creatinina fosfoquinasa y miopatía.** Durante la terapia con Cubicin se han observado incrementos de los niveles de la creatinina fosfoquinasa en el plasma (CPK; isoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miostitis, mioglobulinemia y rhabdomiolisis (ver también las secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad). Durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5x el Límite Superior de la Normalidad (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cubicin (1,9%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda que: • La CPK en el plasma debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia. • La CPK se debe medir más frecuentemente (al menos las dos primeras semanas de tratamiento, cada 2-3 días p.ej.) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatía. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min, ver también sección Posología y forma de administración), incluyendo aquellos con hemodiálisis o CAPD, y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatía (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina). • En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina y, en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más de una vez por semana. • No debe administrarse Cubicin a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miopatía, a no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo. • Los pacientes deben ser monitorizados regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatía. • Deben monitorizarse los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de Cubicin si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal. **Neuropatía periférica.** Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con Cubicin deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver secciones Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad). **Neumonía eosinofílica.** Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes que están recibiendo Cubicin (ver sección Reacciones adversas). En la mayoría de los casos notificados asociados con Cubicin, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos. La mayoría de los casos se produjeron después de más de 2 semanas de tratamiento con Cubicin y mejoraron cuando se interrumpió el tratamiento con el mismo y se inició el tratamiento con esteroides. Se ha notificado recurrencia de la neumonía eosinofílica en relación a la reexposición. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras estén recibiendo Cubicin deben ser sometidos a una evaluación médica rápida, incluyendo, si es necesario, lavado broncoalveolar, para excluir otras causas (p.ej. infección bacteriana, infección fúngica, parásitos, otros medicamentos). Debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Cubicin e iniciarse el tratamiento con esteroides sistémicos en caso necesario. **Deterioro de la función renal.** Se han observado casos de deterioro de la función renal durante el tratamiento con Cubicin. El deterioro de la función renal grave puede también, por sí mismo, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatía (ver arriba). Se necesita un ajuste del intervalo de dosis de Cubicin en pacientes cuyo aclaramiento de la creatinina sea < 30 ml/min (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. Cubicin sólo debe usarse en tales pacientes si se considera que el beneficio clínico esperado supera al riesgo potencial. Se recomienda precaución cuando se administre Cubicin a pacientes que padezcan ya algún grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de la creatinina < 80 ml/min) antes del inicio de la terapia con Cubicin. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal. Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Obesidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m² pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC₀₋₂₄ (área bajo la curva) de la daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Cubicin con aztreonam, tobramicina, warfarina y probenecida. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecida, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vio significativamente alterada por aztreonam. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos utilizando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administra conjuntamente con tobramicina. La experiencia con la administración concomitante de Cubicin y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Cubicin. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miopatía (p.ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de rhabdomiolisis, en pacientes que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que Cubicin. Se recomienda la interrupción, siempre que sea posible, de la administración de otros medicamentos asociados a miopatía durante el tratamiento con Cubicin, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben ser medidos más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatía. Ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo, Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad. La daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debida a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal. Durante la farmacovigilancia

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

Frecuencia. Reacciones adversas. Infecciones e infestaciones. **Frecuente:** Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis. **Poco frecuente:** Fungemia. **No conocida:** Diarrea asociada a *Clostridium difficile***. Trastornos de la sangre y del sistema linfático. **Frecuente:** Anemia. **Poco frecuente:** Trombocitemia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR). **Rara:** Tiempo de protrombina (TP) prolongado. Trastornos del sistema inmunológico. **No conocida:** Hipersensibilidad** (notificaciones espontáneas aisladas) con síntomas que incluyen, entre otros: angioedema, erupción cutánea por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobulboso con afectación de la membrana mucosa y sensación de tumefacción orofaríngea. **No conocida:** Anafilaxis**. **No conocida:** Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, respiración sibilante, pirexia, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto. Trastornos del metabolismo y de la nutrición. **Poco frecuente:** Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico. Trastornos psiquiátricos. **Frecuente:** Ansiedad, insomnio. Trastornos del sistema nervioso. **Frecuente:** Mareos, cefalea. **Poco frecuente:** Parestesia, trastornos del gusto, tremor. **No conocida:** Neuropatía periférica** Trastornos del oído y del laberinto. **Poco frecuente:** Vértigo. Trastornos cardíacos. **Poco frecuente:** Taquicardia supraventricular, extrasístole. Trastornos vasculares. **Frecuente:** Hipertensión, hipotensión. **Poco frecuente:** Sofocos. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. **No conocida:** Neumonía eosinofílica**, tos. Trastornos gastrointestinales. **Frecuente:** Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. **Poco frecuente:** Dispepsia, glositis. Trastornos hepatobiliares. **Frecuente:** Niveles anormales de la función hepática² (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)). **Rara:** Ictericia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. **Frecuente:** Exantema, prurito. **Poco frecuente:** Urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo **Frecuente:** Dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) **Poco frecuente:** Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, aumento de la lactato sérico deshidrogenasa (LDH). **No conocida:** Rabdomiolisis** Trastornos renales y urinarios. **Poco frecuente:** Deterioro de la función renal, incluyendo fallo renal e insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica. Trastornos del aparato reproductor y de la mama. **Poco frecuente:** Vaginitis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. **Frecuente:** Reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, astenia. **Poco frecuente:** Fatiga, dolor * Basado en los informes postcomercialización. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia, por lo que ésta se define como frecuencia no conocida. **Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. ¹Aunque la incidencia exacta de neumonía eosinofílica asociada con daptomicina es desconocida, hasta la fecha la tasa de notificaciones espontáneas es muy baja ($< 1/100.000$ pacientes). ²En 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. ³En aquellos casos en que se disponía de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiolisis se produjeron en pacientes que tenían deterioro de la función renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiolisis. Los datos de seguridad de la administración de daptomicina vía inyección intravenosa durante 2 minutos provienen de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos. En base a los resultados de estos estudios, los dos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa durante 2 minutos y la perfusión intravenosa durante 30 minutos, tienen un perfil similar de tolerancia y seguridad. No existe una diferencia relevante en cuanto a la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas. **Sobredosis.** En caso de sobredosis se recomienda terapia de soporte. La daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (aproximadamente un 15% de la dosis administrada se elimina en 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (aproximadamente un 11% de la dosis administrada se elimina en 48 horas). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Hidróxido de sodio.

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

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

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

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

Consejo Editorial

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

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

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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática. No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra Cubicin a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Pacientes de edad avanzada.** En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con insuficiencia renal grave (ver arriba y la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en pacientes > 65 años son limitados y la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Niños y adolescentes.** Cubicin no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Forma de administración.** Cubicin se administra vía perfusión intravenosa (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") durante un período de 30 minutos o vía inyección intravenosa (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") durante un período de 2 minutos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Si tras el inicio del tratamiento con Cubicin se identifica un foco de infección que no sea IPPB o EID, debe considerarse la instauración de un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infecciones) presente(s). Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con Cubicin. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada. Ha quedado demostrado en los ensayos clínicos que Cubicin no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. Los datos clínicos sobre el uso de Cubicin en el tratamiento de la EID debida a *Staphylococcus aureus* se limitan a 19 pacientes. No se ha demostrado la eficacia de Cubicin en pacientes con infecciones en la válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*. Los pacientes con infecciones profundas establecidas deben someterse sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (p.ej. desbridamiento, extracción de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula). No existe evidencia suficiente para poder determinar la posible eficacia clínica de Cubicin en infecciones causadas por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Además, no se han identificado los puntos psicológicos de la daptomicina apropiadas para el tratamiento de infecciones enterocócicas, 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. El uso de antibióticos puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas. Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con Cubicin. Si se confirma o sospecha la DADC, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Cubicin e instaurar una terapia adecuada según está indicado clínicamente. Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de la tromboplastia recombinante (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Creatina fosfoquinasa y miopatia.** 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" y "Reacciones adversas"). Durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5x el Límite Superior de la Norma (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cubicin (1,9%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda que: 1. La CPK en el plasma debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia. 2. La CPK se debe medir más frecuentemente (al menos las dos primeras semanas de tratamiento, cada 2-3 días p.ej.) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatia. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min, ver también sección "Posología y forma de administración"), incluyendo aquellos con hemodiálisis o CAPD, y pacientes que están tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatia (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina). 3. En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina y, en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más frecuentemente que una vez por semana. 4. No debe administrarse Cubicin a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miopatia, a no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo. 5. Los pacientes deben ser monitorizados regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatia. 6. Deben monitorizarse los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de Cubicin si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal. **Neuropatía periférica.** Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con Cubicin deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver sección "Reacciones adversas"). **Insuficiencia renal.** Se han observado casos de insuficiencia renal durante el tratamiento con Cubicin. La insuficiencia renal grave puede también, por sí misma, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatia (ver arriba). Se necesita ajustar la dosis en pacientes cuyo aclaramiento de la creatinina sea < 30 ml/min (ver sección "Posología y forma de administración"). La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. Cubicin solo debe usarse en tales pacientes si se considera que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Se recomienda precaución cuando se administre Cubicin a pacientes que padezcan ya algún grado de insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina < 80 ml/min) antes del inicio de la terapia con Cubicin. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal. Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Obesidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m² pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC₀₋₂₄ (área bajo la curva) de la daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Cubicin con zotrolam, tobramicina, warfarina y tobramicina. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecid. ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vio significativamente alterada por zotrolam. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta utilizando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administre conjuntamente con tobramicina. La experiencia con la administración concomitante de Cubicin y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Cubicin. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miopatia (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK así como de rabdomiolisis, en pacientes que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que Cubicin. Se recomienda la interrupción, siempre que sea posible, de la administración de otros medicamentos asociados a miopatia durante el tratamiento con Cubicin, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben ser medidos más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatia. Ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas". La daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debido a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal. Durante la farmacovigilancia post-comercialización se han notificado casos de interferencia entre la daptomicina y determinados reactivos usados en algunas ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interferencia causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores del TP e INR en pacientes que usan daptomicina, debe pensarse en una posible interacción *in vitro* en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o de la INR en un momento en el cual las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas. **Embarazo y lactancia.** No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a la daptomicina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Cubicin no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea claramente necesario, es decir, solamente si los beneficios potenciales superan los riesgos. En un estudio de un único caso, Cubicin se administró diariamente durante 28 días a una madre lactante a una dosis de 500 mg/día, y se recogieron muestras de leche de la paciente durante un período de 24 horas en el día 27. La concentración medida más elevada de daptomicina en la leche fue de 0,045 µg/ml, la cual es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que no se obtenga una mayor experiencia, se debe interrumpir la lactancia cuando Cubicin se administre a madres lactantes. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando las reacciones adversas observadas, se considera poco probable que Cubicin produzca efecto alguno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** En los ensayos clínicos, 2.011 sujetos recibieron Cubicin. En estos ensayos, 1.221 sujetos recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de los cuales 1.108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 sujetos recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de los cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. Se notificaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posibles, probables o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con Cubicin y comparador. Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento, clasificadas en intervalos de frecuencias definidos como: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes postcomercialización:** **Infecciones e infecciones:** Infecciones: Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis. Poco frecuente: Fungemia. No conocida: Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Evacuación: Anemia. Poco frecuente: Trombocitopenia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR). Rara: Tiempo de protrombina (TP) prolongado. **Trastornos del sistema inmunológico:** No conocida: Hipersensibilidad (notificaciones espontáneas aisladas) con síntomas que incluyen, entre otros: eosinofilia pulmonar, eritema nectoseduloso con afectación de la membrana mucosa y asociación de tumefacción orofaríngea. No conocida: Anafilaxis. No conocida: Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, hipersensibilización, prurito, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Poco frecuente: Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico. **Trastornos psiquiátricos:** Frecuente: Ansiedad, insomnio. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuente: Mareos, cefalea. Poco frecuente: Parestesia, trastornos del gusto, tremor. No conocida: Neuropatía periférica. **Trastornos del oído y del laberinto:** Poco frecuente: Vértigo. **Trastornos cardíacos:** Poco frecuente: Taquicardia supraventricular, extrasístole. **Trastornos vasculares:** Frecuente: Hipotensión. Poco frecuente: Sofocos. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuente: Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, constipación, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. Poco frecuente: Desepepsia, glositis. **Trastornos hepatobiliares:** Frecuente: Niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)). Rara: Ictericia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuente: Exantema, prurito. Poco frecuente: Urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuente: Dolor del miembro, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK). Poco frecuente: Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, aumento de la lactato sérico deshidrogenasa (LDH). No conocida: Rabdomiolisis. **Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuente: Insuficiencia renal, incluyendo alteración renal y fallo renal, aumento de la creatinina sérica. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Poco frecuente: Vaginitis. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Reacciones en el lugar de la inyección, prurito, astenia. Poco frecuente: Fatiga, dolor.

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

Sobredosis. En caso de sobredosis se recomienda terapia de soporte. La daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (aproximadamente un 15% de la dosis administrada se elimina en 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (aproximadamente un 11% de la dosis administrada se elimina en 48 horas). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Hidróxido de sodio. **Incompatibilidades.** Cubicin no es física ni químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Período de validez. 3 años. Después de la reconstitución. La estabilidad física y química durante el uso de la solución reconstituida en el vial ha sido demostrada para 12 horas a 25°C y hasta un máximo de 48 horas a 2°C - 8°C. La estabilidad física y química de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25°C o 24 horas a 2°C - 8°C. Para la perfusión intravenosa durante 30 minutos, el tiempo combinado de conservación (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsas para perfusión; ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 24 horas a 2°C - 8°C). Para la inyección intravenosa durante 2 minutos, el tiempo de conservación de la solución reconstituida en el vial (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 48 horas a 2°C - 8°C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Este producto no contiene conservantes o agentes bactericidas. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenaje durante el uso es responsabilidad del usuario y, normalmente, no debería ser superior a las 24 horas a 2°C - 8°C, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o reconstituido y diluido, ver sección "Período de validez". **Neutraliza 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 capsula de cierre "flip-off" de plástico amarillo (para la dosis de 350 mg) o de plástico azul (para la dosis de 500 mg). Disponible en envases que contienen 1 vial. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos o como una inyección durante 2 minutos (ver sección "Posología y forma de administración"). La preparación de la solución para perfusión requiere una fase de dilución adicional, tal y como se describe a continuación. **Cubicin administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos.** Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se puede obtener una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para perfusión. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aseptica. 1. La capsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 7. Sustituir la aguja por una nueva para la perfusión intravenosa. 8. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 9. La solución reconstituida y diluida debe perfundirse vía intravenosa durante 30 minutos como se describe en la sección "Posología y forma de administración". Los siguientes fármacos han demostrado ser compatibles cuando se añaden a soluciones para perfusión que contienen Cubicin: zotrolam, cefazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluonazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaina. **Cubicin administrado como inyección intravenosa durante 2 minutos.** No debe utilizarse agua para la reconstitución de Cubicin para inyección intravenosa. Cubicin debe reconstituirse únicamente con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se obtiene una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para inyección. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aseptica. 1. La capsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 6. Sustituir la aguja por una nueva para la inyección intravenosa. 7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 8. La solución reconstituida debe inyectarse lentamente vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección "Posología y forma de administración". Los viales de Cubicin son exclusivamente para uso único. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución (ver sección "Período de validez"). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/05/328/001, EU/1/05/328/002. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 19/enero/2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2010. **PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Cubicin 350 mg (envase de 1 vial): PVL: 79,56 Euros y PVP (IVA): 124,20 Euros; Cubicin 500 mg (envase de 1 vial): PVL: 100,01 Euros y PVP (IVA): 151,76 Euros. Con receta médica. Especialidad Farmacéutica de Uso Hospitalario.

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 27
Número 2
Junio 2014

Revisión	Detección de resistencia a agentes antibacterianos mediante MALDI-TOF espectrometría de masas Yuliya Zboromyrska, Mario Ferrer-Navarro, Francesc Marco, Jordi Vila	87
Originales	Causas que justifican el cambio del tratamiento antirretroviral en personas con infección por el VIH en España (años 2010-2011). Estudio SWITCH AUDIT Enric Pedrol, Pompeyo Viciano, Alberto Arranz, Juan Pasquau, Elisabeth Deig, Mariona Tacias y el Grupo de estudio SWITCH AUDIT	93
	Seroprevalencia de sarampión, rubéola, paperas y varicela en los trabajadores de un área sanitaria de la Comunidad de Madrid M ^a Luisa Rodríguez, David Martínez, Juana María Santos-Sancho, Jenny Ricardo Borda, Ana Orero	98
	Sensibilidad de tres test inmunocromatográficos para detección de <i>Campylobacter</i> y <i>Salmonella</i> en heces en comparación con el cultivo M ^a del Carmen Liébana-Martos, José Gutierrez, Cristina Rizzo, José M ^a Navarro	102
	Primer aislado clínico de <i>Streptococcus</i> grupo B con resistencia a clindamicina mediada por el gen <i>Inu(B)</i> en Europa David M Arana, Beatriz Rojo-Bezares, Carmen Torres, Juan Ignacio Alós	106
	Análisis de 38 casos de traqueobronquitis en pacientes inmunocompetentes con doble aislamiento de <i>Aspergillus</i> en muestras de tracto respiratorio inferior Jose Barberán, Eloy Sánchez-Haya, Daniel del Castillo, Francisco Sanz, Bernardino Alcázar, Eduardo Malmierca, on behalf of the ASP Investigator Group	110
	Análisis de 1.250 episodios de infección de piel y partes blandas registrados en 49 servicios de Urgencias hospitalarios Ferran Llopis, Juan González-Castillo, Agustín Julián-Jiménez, Carles Ferré, Julio Javier Gamazo-Río, Mikel Martínez y el grupo de trabajo INFURG-SEMES	115
	Epidemiología de la Enfermedad Asociada a <i>Clostridium difficile</i> (EACD) en Salamanca María Siller-Ruiz, Noelia Calvo-García, Sara Hernández-Egido, Ana María-Blázquez, Mónica de Frutos-Serna, José Elías García-Sánchez	122
Cartas al Director	Infecciones endovasculares por <i>Campylobacter</i>: a propósito de dos casos Regino Rodríguez-Alvarez, Josune Goikoetxea, Mirian García, Ysa Figueras, Luis Hernández, Miguel Montejo	127
	Espondilodiscitis por <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (grupo G) Hanan Zarrif, Ricardo Navarro-Navarro, Margarita Bolaños-Rivero, Elena Pisos-Álamo	130
	Neumonía por <i>Neisseria meningitidis</i>: descripción de un caso Carmen Fernández-Pozuelo, Julián Sánchez-Castañón, Vicente Aguadero-Acera, Irene M. Baena-Ferrer	132

Sumario



Corrección	Asesoramiento antibiótico en pacientes tras estancia en cuidados intensivos	134
	Antonio Ramos, Laura Benítez-Gutierrez, Angel Asensio, Belén Ruiz-Antorán, Carlos Folguera, Isabel Sanchez-Romero, Elena Muñoz	
Fe de erratas		140

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 27
Number 2
June 2014

Review	Detection of antibacterial resistance by MALDI-TOF mass spectrometry Yuliya Zboromyrska, Mario Ferrer-Navarro, Francesc Marco, Jordi Vila	87
Originals	Reasons for antiretroviral treatment change in HIV+ patients in Spain in 2010–2011. SWITCH AUDIT Study Enric Pedrol, Pompeyo Viciano, Alberto Arranz, Juan Pasquau, Elisabeth Deig, Mariona Tasia y el Grupo de estudio SWITCH AUDIT	93
	Seroprevalence of measles, rubella, mumps and varicella in health workers in the Community of Madrid M ^a Luisa Rodríguez, David Martínez, Juana María Santos-Sancho, Jenny Ricardo Borda, Ana Orero	98
	Sensitivity of three immunochromatographic tests in faeces samples for <i>Campylobacter</i> and <i>Salmonella</i> detection in comparison to culture M ^a del Carmen Liébana-Martos, José Gutierrez, Cristina Riazzo, José M ^a Navarro	102
	First clinical isolate in Europe of clindamycin-resistant group B <i>Streptococcus</i> mediated by the <i>Inu(B)</i> gene David M Arana, Beatriz Rojo-Bezares, Carmen Torres, Juan Ignacio Alós	106
	Report of 38 cases of tracheobronchitis in non-immunocompromised patients with dual isolation of <i>Aspergillus</i> in lower respiratory tract samples Jose Barberan, Eloy Sanchez-Haya, Daniel del Castillo, Francisco Sanz, Bernardino Alcazar, Eduardo Malmierca, on behalf of the ASP Investigator Group	110
	Review of 1.250 episodes of skin and soft tissue infections attended at 49 hospital emergency departments Ferran Llopis, Juan González-Castillo, Agustín Julián-Jiménez, Carles Ferré, Julio Javier Gamazo-Río, Mikel Martínez y el grupo de trabajo INFURG-SEMES	115
	Epidemiology of <i>Clostridium difficile</i>-associated disease (CDAD) in Salamanca María Siller-Ruiz, Noelia Calvo-García, Sara Hernández-Egido, Ana María-Blázquez, Mónica de Frutos-Serna, José Elías García-Sánchez	122
Letters to the editor	Endovascular <i>Campylobacter</i> infections: report of two cases Regino Rodríguez-Alvarez, Josune Goikoetxea, Mirian García, Ysa Figueras, Luis Hernández, Miguel Montejo	127
	Spondylodiscitis by <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (group G) Hanan Zarrif, Ricardo Navarro-Navarro, Margarita Bolaños-Rivero, Elena Pisos-Álamo	130
	Pneumonia by <i>Neisseria meningitidis</i>: a case report Carmen Fernández-Pozuelo, Julián Sánchez-Castañón, Vicente Aguadero-Acera, Irene M. Baena-Ferrer	132

Contents



Correction	Antimicrobial stewardship in patients recently transferred to a ward from the ICU	134
	Antonio Ramos, Laura Benítez-Gutierrez, Angel Asensio, Belén Ruiz-Antorán, Carlos Folguera, Isabel Sanchez-Romero, Elena Muñoz	
Erratum		140

Revisión

Yuliya Zboromyrska¹
Mario Ferrer-Navarro²
Francesc Marco^{1,2}
Jordi Vila^{1,2}

Detección de resistencia a agentes antibacterianos mediante MALDI-TOF espectrometría de masas

¹Servicio de Microbiología, Hospital Clinic, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.

²Centro de Salud Internacional (CRESIB), Barcelona.

RESUMEN

En la última década hemos asistido a un notable incremento en el número de cepas aisladas en el medio hospitalario que son productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o, más recientemente, de carbapenemasas. Esta situación hace patente la necesidad de disponer de un sistema de detección rápida de estos mecanismos de resistencia que permita seleccionar de forma precoz el antibiótico más adecuado para poder mejorar la asistencia al paciente. Estudios recientes avalan la posibilidad de usar sistemas de espectrometría de masas (MS), específicamente sistemas MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, Time-Of-Flight) para identificar determinados mecanismos de resistencia ya que su empleo ofrece diversas ventajas. En primer lugar, el coste económico de cada determinación es claramente inferior al de las técnicas moleculares clásicas de detección de genes de resistencia. En segundo lugar, la detección de resistencias mediante MALDI-TOF permite reducir el tiempo de obtención de resultados en comparación con los métodos de rutina actualmente empleados. Por último, cabe la posibilidad de que nos permita detectar enzimas no descritas previamente, de las que no se dispone de información acerca de los genes que las codifican. Por todo ello, creemos que ésta puede ser una metodología muy útil para implementar en los laboratorios de microbiología clínica. En esta revisión se pretende exponer los últimos avances en esta área.

Detection of antibacterial resistance by MALDI-TOF mass spectrometry

ABSTRACT

In the last decade we have witnessed a remarkable increase in the number of strains isolated in hospitals that are producing extended spectrum β -lactamases (ESBL) or, more recently, carbapenemasas. This makes clear the need for a system for rapid detection of these resistance mechanisms that allow the selection of the most suitable antibiotic treatment in order to improve patient care. Recent data support the possibility of using mass spectrometry (MS), specifically MALDI -TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization, Time-of-Flight) systems to identify specific resistance mechanisms and their use offers several advantages. First, the economic cost of each determination is clearly inferior to the classical molecular techniques for detection of resistance genes. Second, detection of resistance by MALDI -TOF reduces the time for obtaining results compared to the routine methods currently employed. Finally, the possibility that this method allows us to detect enzymes not previously characterized, that there is no information about the genes that encode them. Therefore, we believe that this may be a good tool to implement in clinical microbiology laboratories. This review aims to present the latest developments in this field.

INTRODUCCION

El principal objetivo de un laboratorio de microbiología clínica es proporcionar lo más rápidamente posible información fiable sobre el agente etiológico responsable de una infección y si se trata de una bacteria, su sensibilidad antibiótica. Dado el notable incremento en el número de cepas aisladas en el medio hospitalario que son productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o incluso carbapenemasas, es cada vez más importante disponer de sistemas de detección rápida de estos mecanismos de resistencia. La información obtenida nos debe permitir instaurar el tratamiento antimicrobiano más adecuado que mejore la asistencia dispensada al paciente al mismo tiempo que contribuya a mejorar el control

Correspondencia:
Jordi Vila
Servicio de Microbiología, Hospital Clinic
Villarroel, 170; 08036 Barcelona
E-mail: jvila@ub.edu

de la aparición de bacterias resistentes y disminuir el gasto en antibióticos.

El sistema de espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, Time-Of-Flight) es una plataforma adoptada en algunos laboratorios de microbiología clínica que permite la identificación, de forma rápida y sencilla, de los microorganismos (bacterias, levaduras) más habituales.

Estudios recientes han demostrado la posibilidad de que el sistema MALDI-TOF también pueda emplearse para identificar diversos mecanismos de resistencia a distintos agentes antimicrobianos. Para este fin han sido propuestas varias estrategias. En el año 2000, Edwards-Jones *et al.* emplearon la espectrometría de masas para discernir entre cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles (SASM) y resistentes a meticilina (SARM)¹. El estudio se llevo a cabo analizando siete cepas sensibles y siete resistentes a la meticilina y además, se incluyeron en el estudio seis estafilococos coagulasa-negativos. A pesar de que los autores demostraron las diferencias en el perfil proteico entre SASM y SARM, el bajo número de cepas estudiadas hace que los resultados tengan escasa fiabilidad. Durante los años posteriores aparecieron más estudios en este campo que, a pesar de múltiples limitaciones, confirmaron la potencial utilidad del sistema MALDI-TOF para la rápida discriminación entre SASM y SARM²⁻⁴. Por otro lado, Majcherczyk *et al.* exploraron con éxito, en el año 2005, la capacidad de esta metodología para detectar diferencias sutiles encontradas entre los perfiles proteicos generados por cepas isogénicas de SARM, sensibles y resistentes a meticilina o teicoplanina⁵. Así mismo, esta tecnología también permitió diferenciar entre aislados de *Enterococcus faecium* portadores del gen *vanB* y cepas sensibles a vancomicina⁶.

Uno de los principales mecanismos de resistencia a los antibióticos es la producción de enzimas que modifican o hidrolizan los antibióticos, como las β -lactamasas. Su rápida detección mediante el empleo de sistemas MALDI-TOF ha sido objeto de varios estudios. Por ejemplo, Camara y Hays⁷ estudiaron los perfiles generados por dos cepas de *Escherichia coli*, sensible y resistente a ampicilina, tras incubadas en presencia o ausencia del antibiótico. En el perfil proteico obtenido de la cepa resistente incubada con ampicilina fueron capaces de detectar el pico correspondiente a la β -lactamasa responsable de la resistencia al antibiótico. Por otro lado, Wybo *et al.*, mediante el uso de MALDI-TOF, lograron discernir aislados de *Bacteroides fragilis* portadores del gen *cfiA*, responsable de la resistencia a los antibióticos carbapenémicos, de cepas *cfiA* negativas⁸. En este estudio se determinó que los dos grupos de cepas estudiadas eran genotípicamente distintos mediante el empleo de diferentes técnicas de genotipado. Para la comparación objetiva de los espectros de espectrometría de masas obtenidos se utilizó el índice de correlación compuesto del sistema (composite correlation index (CCI), MALDI Biotyper), un robusto método estadístico que permite diferenciar dos poblaciones. Además, los autores resaltan que la discriminación entre cepas portadoras y no-portadoras del gen *cfiA* no se basa exclusivamente en la presencia o ausencia de un único pico específico, corres-

pondiente al enzima que codifica dicho gen, sino en un análisis completo de los espectros de espectrometría de masas característicos de cada grupo genético. A pesar de que el método ha demostrado un valor predictivo positivo y negativo del 90% y 99,2%, respectivamente, usando puntos de corte de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), hay que destacar que en raras ocasiones podemos esperar que aislados sensibles y resistentes a un antimicrobiano presenten perfiles proteicos diferentes. Unos meses más tarde estos resultados fueron corroborados por Nagy *et al.*⁹.

Recientemente han sido publicados diversos trabajos donde se ha llevado a cabo la detección de actividad β -lactamasa usando una metodología basada también en la espectrometría de masas MALDI-TOF. Esta nueva estrategia se basa en la comparación del perfil de picos que genera el agente antimicrobiano intacto (no-hidrolizado) con el perfil obtenido después de la hidrólisis de anillo β -lactámico por parte de las β -lactamasas presentes en el microorganismo objeto de análisis. Burckhardt y Zimmermann propusieron el uso de la tecnología MALDI-TOF para la detección de la actividad carbapenemasa en bacilos gramnegativos (BGN)¹⁰. El antibiótico de elección para la detección de la actividad carbapenemasa fue el ertapenem. Brevemente, el protocolo es el siguiente: los aislados de bacterias sensibles y resistentes a carbapenems son cultivados en placas de agar sangre durante 18-24 h a 36°C. A continuación, un inóculo bacteriano recogido con un asa de 10 μ l es resuspendido en 1 ml de 0,45% NaCl con y sin ertapenem a una concentración de 0,5 g/L. Después de un tiempo de incubación máximo de 2,5 horas a 36°C la suspensión bacteriana es centrifugada durante 90 segundos a 12,000 rpm y se deposita un microlitro del sobrenadante sobre la placa de lectura del espectrómetro de masas y se deja secar a temperatura ambiente. A continuación se aplica 1 μ l de la solución de matriz [ácido α -ciano-4-hidroxicinámico (HCCA), a 5 mg/ml en acetonitrilo:agua, 1:1] sobre cada pocillo con muestra y se deja evaporar a temperatura ambiente. Finalmente la placa se introduce en el equipo MALDI-TOF para la adquisición de los espectros de espectrometría de masas correspondientes a cada muestra. El rango de masas en que se realizó el análisis es de 438 a 530 Da, ya que es el rango de masas donde se encuentra el ertapenem y el producto de degradación derivado de la actividad carbapenemasa. El resultado se interpreta como positivo para la actividad carbapenemasa si los picos propios de ertapenem intacto (476 Da) y los aductos generados debido a la incorporación de átomos de sodio (499 Da: uno sodio, y 522 Da: dos sodios) desaparecen y aparece el pico correspondiente al antibiótico hidrolizado y descarboxilado (450 Da). El procedimiento requiere establecer previamente un perfil del compuesto β -lactámico puro que se pretende estudiar, así como los picos de los productos de su degradación (hidrólisis y descarboxilación). Los autores del citado trabajo observaron que el tiempo necesario para hidrolizar la cantidad añadida de antibiótico depende del tipo de carbapenemasa que posee el microorganismo y no de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de antibiótico determinada por los métodos de rutina. Así pues, las cepas con los enzimas de resistencia NDM-1

y IMP-1 necesitan solo 1 hora para la degradación completa de ertapenem, mientras que las cepas que expresan el enzima VIM-2 necesitan de 2.5 horas para la degradación completa de ertapenem. En este trabajo se analizaron diversas enterobacterias como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* y también *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas. Por otro lado, Hrabák *et al.* emplearon esta metodología para la detección de actividad carbapenemasa en varias especies de enterobacterias y *P. aeruginosa*, pero esta vez utilizando meropenem como antibiótico diana¹¹. En este trabajo, en primer lugar se determinaron los picos que correspondían a los productos de degradación de meropenem mediante una hidrólisis alcalina (NaOH) del antibiótico lo que provoca la ruptura del enlace amida de anillo β -lactámico. Esto se debe a que el hidróxido sódico provoca la hidrólisis del meropenem de la misma forma que la cataliza la carbapenemasa, pero si bien el NaOH provoca esta reacción en condiciones extremas de pH, la carbapenemasa la lleva a cabo en condiciones fisiológicas. De este modo se pudieron detectar los picos correspondientes al meropenem hidrolizado (401,483 m/z) y sus aductos: monosódico (423,462 m/z), disódico (445,441 m/z) y trisódico (467,420 m/z). Por otro lado, se determinó el perfil del antibiótico intacto detectando 3 picos de 383, 405 y 427 m/z que corresponden a meropenem y sus aductos monosódico y disódico, respectivamente. El meropenem, su producto de hidrólisis y los aductos correspondientes fueron empleados para llevar a cabo la calibración interna del equipo de espectrometría de masas. Por último, los autores probaron diferentes formulaciones en la preparación de la matriz para determinar que formulación de matriz era la más adecuada para la visualización de los picos deseados, así como diferentes concentraciones de meropenem para determinar el límite de detección del equipamiento de espectrometría de masas empleado. Se observó que la matriz DHB (ácido 2,5-dihidrobenzoico) preparada en 50% etanol a una concentración de 10 mg/mL produce un menor número de picos de fondo en el rango de espectro de masas analizado (360–600 m/z). A diferencia del estudio de Burckhardt y Zimmermann¹⁰, en el trabajo de Hrabák *et al.*¹¹, las cepas estudiadas fueron cultivadas en placas de agar Mueller-Hinton. Posteriormente se preparó un inóculo equivalente a una turbidez McFarland de 8 en tampón Tris-HCl y después de un paso de centrifugación, el sedimento se utilizó para el ensayo de hidrólisis de meropenem. Las diferentes cepas fueron incubadas con el antibiótico durante 3 horas y a continuación, las muestras fueron centrifugadas y un microlitro del sobrenadante fue utilizado para el análisis mediante MALDI-TOF. En este estudio el resultado de la prueba se consideró positivo para la detección de actividad carbapenemasa si desaparecía tanto el pico de meropenem intacto (382,975 m/z) como del aducto monosódico (405,193 m/z). Se analizaron 124 cepas de bacilos gramnegativos, entre ellas 30 cepas productoras de carbapenemasa. No se observó ningún resultado falso-positivo o falso-negativo con el grupo de enterobacterias, pero se produjeron dos resultados falsos positivos y un falso-negativo entre 25 cepas estudiadas de *P. aeruginosa*. Ambas cepas tenían CMI elevadas tanto por microdilución

en caldo (meropenem) como por E-test (imipinem), pero se consideraron no productoras de carbapenemasa mediante el ensayo espectrométrico de hidrólisis de imipinem. Los autores atribuyen estos resultados falsos-positivos a otros mecanismos como, por ejemplo, la interacción de meropenem con componentes de la pared celular o sobreproducción de AmpC o bien debido a la presencia de una β -lactamasa de espectro extendido (BLEE). El resultado falso-negativo podría ser explicado, según los autores, por la baja expresión de la carbapenemasa. El ensayo demostró una sensibilidad y especificidad de 96,67% y 97,87%, respectivamente. Hay que destacar que el método descrito es capaz de detectar la actividad carbapenemasa independientemente de los valores de CMI a los carbapenémicos. Un año más tarde, los mismos autores publicaron otro trabajo donde se modificaron algunos parámetros del ensayo¹². En este trabajo se analizaron 108 aislados de enterobacterias productoras de carbapenemasas, 2 cepas de *Acinetobacter baumannii* productor del enzima NDM-1 y 35 enterobacterias resistentes a compuestos carbapenémicos mediante otros mecanismos. En este estudio no se registró ningún resultado falso negativo o positivo, aunque hay que apuntar que en este segundo trabajo Hrabák *et al.* no incluyeron ninguna cepa de *P. aeruginosa*, que fue el microorganismo que generó los falsos resultados en el trabajo anterior¹¹.

Más recientemente, Sparbier *et al.*¹³ realizaron un estudio basado en el empleo de la metodología basada en MALDI-TOF para la detección rápida de resistencias a una amplia gama de antibióticos β -lactámicos incluidos ampicilina, piperacilina, ceftazidima, cefotaxima, imipinem, ertapenem y meropenem. Para demostrar la presencia real de las β -lactamasas se procedió a la inhibición de las mismas realizando el ensayo combinando los antibióticos con agentes inhibidores de β -lactamasas como ácido clavulánico, tazobactam o ácido 3-aminofenilborónico (APBA). Igual que en los estudios previamente descritos, el método se basa en el análisis de los espectros de masas obtenidos después de la incubación de los diferentes microorganismos estudiados en presencia o ausencia de los antibióticos. Tras una incubación en placa de agar sangre, se recogió la bacteria correspondiente con un asa de un microlitro, se resuspendió en 10 μ l de la solución del antibiótico correspondiente y finalmente fue incubada durante 3 h a 37°C. De igual forma a los estudios descritos previamente, tras un paso de centrifugación para separar las células del sobrenadante, se empleó un microlitro de sobrenadante para su análisis mediante MALDI-TOF. El resultado se interpretó como positivo para la actividad carbapenemasa si tenía lugar la desaparición de los picos que corresponden al antibiótico intacto y, en la mayoría de los casos, a sus aductos, así como también a la presencia de los productos de hidrólisis y sus aductos correspondientes. Con frecuencia, la hidrólisis del antibiótico es seguida de un proceso de descarboxilación dando lugar a la presencia de un pico adicional correspondiente a la forma hidrolizada y descarboxilada del antibiótico. En algunas ocasiones, como en el caso de meropenem e imipinem, no se llegó a detectar ningún producto de hidrólisis tras 3 horas de incubación, a pesar de la desaparición en el espectro del pico característico del antibió-

tico intacto. Cabe destacar que la presencia de actividad carbapenemasa, en estos casos, se confirmó mediante inhibición de la actividad enzimática en presencia de APBA, conservando el patrón del espectro propio de microorganismos sensibles a los compuestos carbapenémicos. Este fenómeno podría ser atribuido a diferentes causas como la extrema inestabilidad de los productos de hidrólisis, la dificultad de estos productos para ser ionizados mediante la ionización por MALDI o su probable interacción con componentes celulares de las bacterias que impide su presencia en el sobrenadante de la muestra analizada. En cuanto a otros hallazgos, en el mismo trabajo de Sparbier *et al.*, algunos antibióticos han mostrado ser muy inestables bajo las condiciones del ensayo sufriendo procesos de degradación distintos a la hidrólisis enzimática. Así, la cefotaxima, por ejemplo, pierde el grupo acetilo dando lugar a la aparición de un pico adicional tras la incubación con bacterias sensibles a dicho antibiótico. Además, después de la incubación con bacterias resistentes, los autores no pudieron detectar los productos de hidrólisis de la molécula intacta de cefotaxima, pero en su lugar detectaron la forma hidrolizada y desacetilada del antibiótico. Un fenómeno parecido se observa con la ceftazidima, en cuyo espectro, tras la incubación con bacterias sensibles, aparte del pico de antibiótico intacto también se observa la aparición de otro pico que se corresponde con la pérdida del anillo de piridina. Por otro lado, después de la incubación con bacterias resistentes no se detectaron productos de hidrólisis de la molécula completa de ceftazidima, pero sí, de la forma sin el anillo de piridina. Además de la detección de la actividad carbapenemasa a partir de las colonias de bacterias gramnegativas en agar sangre, Sparbier *et al.* realizaron el mismo ensayo con las bacterias obtenidas directamente de los frascos de hemocultivo positivo, utilizando el ertapenem como antibiótico diana. En el ensayo, los viales de hemocultivos se incubaron previamente con cepas de *Klebsiella pneumoniae* sensibles y resistentes a los carbapenems. Después de la incubación de los frascos en el sistema Bactec y tras la detección de crecimiento bacteriano, las bacterias se aislaron utilizando el kit MALDI Sepsityper (Bruker Daltonik GMBH). Los espectros adquiridos fueron similares a los obtenidos en el ensayo de hidrólisis de ertapenem a partir de las colonias de *K. pneumoniae* en agar sangre, excepto por la presencia de un pico adicional de 450 Da. Este último es superponible al pico de la forma hidrolizada y descarboxilada del ertapenem (450,7 Da) observado en el ensayo de hidrólisis a partir de las colonias. Sin embargo, en el ensayo con hemocultivos positivos este pico se detectó tanto en el espectro con los aislados resistentes como sensibles de *K. pneumoniae*, motivo que llevó a considerarlo como contaminación y excluirlo del análisis. Los autores destacan la necesidad de optimizar los parámetros del instrumento para mejorar la sensibilidad del ensayo y, sobre todo, la importancia de realizar una buena calibración del espectrómetro de masas para evitar amplias desviaciones de las masas moleculares de sus valores esperados. En este trabajo, para la calibración se empleó bradikininina 1-5 y 1-7, así como también picos de la propia matriz HCCA. A la hora de valorar los resultados se tuvo en cuenta la desaparición, en los espectros obtenidos, de los

iones que corresponden al antibiótico puro con y sin sus sales como consecuencia de la hidrólisis enzimática del antibiótico β -lactámico. Pero de todos modos, los autores insisten en que la detección concomitante de los productos correspondientes a la degradación enzimática del agente antibacteriano proporciona un resultado más fiable. Ocasionalmente, en el espectro de muestras incubadas con cepas sensibles a un antimicrobiano dado se ha observado un pequeño pico correspondiente a la forma hidrolizada de antibiótico debido a una hidrólisis espontánea del mismo. Para una valoración objetiva de los espectros se han comparado las intensidades de los picos de formas hidrolizadas y no-hidrolizadas de antibióticos. Las cepas se han clasificado como sensibles si la intensidad de los picos de formas hidrolizadas y no-hidrolizadas ha sido comparable con los controles negativos; como resistentes si la intensidad de los picos de formas hidrolizadas ha sido igual o superior al 80% de los picos de formas no-hidrolizadas e hidrolizadas de los controles sensibles; e intermedias si la intensidad ha sido inferior al 80%. A pesar de que los espectros observados en este trabajo han sido bastante complejos, hay que destacar un análisis detallado realizado por los autores para caracterizar cada uno de los picos obtenidos durante el estudio. Por otro lado, el estudio ha demostrado una excelente concordancia entre los resultados de la detección convencional de resistencias a β -lactámicos y la tecnología MALDI-TOF. Los resultados de este trabajo corroboran los datos presentados en los estudios comentados anteriormente y confirman una vez más la utilidad de espectrometría de masas para la rápida detección de resistencias mediadas por β -lactamasas.

A diferencia de los estudios anteriores donde los ensayos se llevaron a cabo con algunas especies de enterobacterias y *P. aeruginosa*, en el trabajo publicado en 2012 por Kempf *et al.*¹⁴ emplearon el sistema MALDI-TOF para la detección de resistencias a los carbapenémicos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en Francia y Algeria. *A. baumannii* es un agente etiológico responsable de infecciones intrahospitalarias que, con frecuencia, plantea problemas de tratamiento debido a su resistencia tanto intrínseca como adquirida a múltiples agentes antimicrobianos. Los antibióticos carbapenémicos constituyen una de las opciones terapéuticas de primera línea en el tratamiento de infecciones producidas por este microorganismo. De ahí la importancia de disponer de un método rápido y sensible para la detección de resistencias a este grupo de antibióticos. En el estudio de Kempf *et al.* se analizaron un total de 149 bacterias gramnegativas, entre ellas 43 *A. baumannii* sensibles a imipenem y 63 resistentes. Las CMI se determinaron por el método de E-test. Todos los aislados resistentes fueron analizados mediante PCR para detectar la presencia de genes que codifican para carbapenemasas con los siguientes resultados: 57 cepas positivas para el gen *bla*_{OXA-23}; 3 cepas para *bla*_{OXA-24} y 3 cepas para ambos genes. El ensayo de hidrólisis de imipenem se realizó según el protocolo descrito por Burckhardt y Zimmermann¹⁰ usando imipenem en diferentes concentraciones (0,25–2 mg/mL) como antibiótico diana y un tiempo máximo de incubación de 4 horas. Hay que destacar que en el espectro de las muestras incubadas con cepas de *A.*

baumannii sensibles a imipenem se detectó la presencia de un pico de baja intensidad que corresponde a la forma hidrolizada de antibiótico (254 m/z). Este fenómeno de hidrólisis espontánea ya fue descrito anteriormente por otros autores^{10,13}. El resultado se interpretó como positivo si se observaba la desaparición del pico de imipenem (300,0 m/z) mientras que el pico correspondiente al producto de su hidrólisis (254,0 m/z) aumentaba con un cociente entre el área del pico de imipenem y el de su producto de hidrólisis siempre inferior a 0,5. Los resultados del estudio fueron los siguientes: después de 2 horas de incubación el pico de imipenem desapareció en 60 de las 63 cepas resistentes, mientras que en 3 aislados fueron necesarias 4 horas de incubación. Hay que destacar que aunque el pico de imipenem no desapareció por completo en 3 cepas resistentes después de 2 horas de incubación, el cociente entre el área de los picos de imipenem y el producto de su hidrólisis fue inferior a 0,5 en los tres casos. Este método ha mostrado una sensibilidad y especificidad en la detección de la actividad de carbapenemasa de 95,2% y 100,0%, respectivamente, después de 2 horas de incubación, y de 100% y 100%, respectivamente, después de 4 horas de incubación de *A. baumannii* con imipenem. Así pues, las condiciones óptimas establecidas durante el estudio han sido el tiempo de incubación de 4 horas y la concentración de imipenem de 0,25 mg/mL. Al igual que en algunos de los estudios descritos previamente, los autores probaron diferentes tipos de preparación de la matriz. Finalmente, para este estudio se seleccionó el HCCA diluido en una mezcla de acetona, etanol y ácido trifluoroacético (TFA) ya que producía la mínima aparición de picos adicionales dentro del rango de masas moleculares analizado, facilitando la lectura e interpretación de espectros. A diferencia de los estudios descritos anteriormente donde se empleó el espectrómetro de masas Microflex (Bruker Daltonics), en este trabajo los análisis se llevaron a cabo con el espectrómetro de masas Ultraflex I (Bruker Daltonics). Este último posee una serie de ventajas con respecto al Microflex. Primero, permite mejorar la resolución de los picos debido a una mayor longitud del tubo de vuelo. También tiene una mejor sensibilidad debido a que estos espectrómetros de masas están equipados con mejores detectores. Cabe destacar también que en este último trabajo se utilizaron las placas de análisis conocidas como AnchorChipTM. En estas placas, cada pocillo tiene un centro hidrófilo rodeado por un anillo hidrófobo que favorece la concentración de los analitos a ionizar y ayudando, por la tanto, a incrementar la sensibilidad. Los autores resaltan también que el método usado en su estudio (Ultraflex +AnchorChip+HCCA) detecta solo el pico molecular de imipenem sin la aparición de aductos de sales de sodio detectadas en estudios anteriores.

Resumiendo todos los trabajos descritos, podemos decir que la espectrometría de masas MALDI-TOF puede ser una técnica muy útil para la detección rápida y fiable de resistencias debidas a la degradación enzimática de agentes antimicrobianos. Sin embargo, hay varios aspectos a tener en cuenta a la hora de utilizar esta tecnología para los estudios de sensibilidad. En primer lugar, la eventual presencia de picos que corresponden a los productos de hidrólisis de los agentes anti-

microbianos tras la incubación con bacterias no-productoras de enzimas. Este fenómeno puede ser explicado por la inestabilidad del antibiótico en disolución y su degradación espontánea. Los productos de hidrólisis espontánea han sido detectados tanto en el estudio de Burckhardt *et al.* con ertapenem¹⁰ como en el de Kempf *et al.* con imipenem¹⁴ y el trabajo de Sparbier *et al.* con ampicilina y piperacilina¹³. Para evitar los errores de interpretación y tratar de estandarizar el análisis de espectros obtenidos los autores han propuesto diferentes soluciones. Así, Kempf *et al.*¹⁴ utilizan el cociente entre el área de los picos de imipenem y su producto de hidrólisis como marcador de presencia de hidrólisis, teniendo que ser este valor inferior a 0,5. Sparbier *et al.*¹³ también compararon las áreas de los picos de las formas hidrolizadas y no-hidrolizadas en el caso de ampicilina.

Entre los estudios descritos existen, además, diferencias en cuanto a los parámetros de ensayo, como, por ejemplo, las soluciones de matriz y sus diluyentes, calibradores o, incluso, el tipo de espectrómetro de masas utilizado. En el caso de la identificación de microorganismos mediante el sistema MALDI-TOF se suele analizar un rango de masas que oscila entre 2.000 y 20.000 Da. De esta manera, los picos producidos por la matriz quedan fuera del rango de masas analizado. En el caso de los estudios de resistencias se analizan espectros comprendidos entre 0 y 1.000 Da. Por ello, los picos que corresponden a la matriz pueden dificultar la interpretación de espectros generados por un antimicrobiano y sus productos de hidrólisis, por lo tanto hay que seleccionar muy bien la matriz que se utilizará en el análisis para evitar la presencia de picos que dificulten la correcta interpretación de los resultados.

Por otro lado, es necesario realizar un estudio de la estabilidad de cada agente antimicrobiano estudiado. Como ya hemos comentado con anterioridad, los antibióticos pueden sufrir un proceso de hidrólisis espontánea, dando lugar a los picos de productos de degradación sin estar estos expuestos a actividad enzimática. La elección de los tampones empleados también parece tener importancia tanto para el proceso de hidrólisis espontánea así como para la formación de aductos de sales de los agentes antimicrobianos. Así, en el estudio de Hrabák *et al.*¹¹ se empleó como tampón Tris-HCl ajustado a un pH de 6,8, ya que se observó una rápida formación de aductos de moléculas de meropenem por la incorporación de uno o dos átomos de sodio a pH más elevados. Así mismo, los autores han resaltado la necesidad de establecer un tiempo óptimo de cultivo de las cepas para el estudio de hidrólisis, debido a que el uso de cultivos viejos (48h) puede afectar negativamente a la actividad de carbapenemasa debido a la presencia de enzimas proteolíticas¹¹. Todos estos aspectos ponen de manifiesto la necesidad de estandarizar los parámetros del método para que sea fácilmente reproducible. Muchas veces los espectros obtenidos son complejos y es por ello que se requiere de algoritmos para el análisis automático de datos que facilita el trabajo de interpretación. Además, este sistema de identificación de resistencias a agentes antimicrobianos debe ser probado con otras especies bacterianas productoras de enzimas no analizadas hasta ahora. Potencialmente, este puede ser un método muy

útil en cuanto a la detección de resistencias a otros grupos de compuestos antimicrobianos cuyo mecanismo es debido a la hidrólisis o modificación enzimática del antibiótico, como, por ejemplo, los aminoglucósidos.

La principal limitación de este método para estudios de sensibilidad es la posibilidad de que la resistencia a un agente antimicrobiano estudiado sea debida a otros mecanismos diferentes de la actividad enzimática, como, por ejemplo, pérdida de porinas o bombas de expulsión.

Sin embargo, la espectrometría de masas MALDI-TOF presenta importantes ventajas respecto a los métodos empleados actualmente. El bajo coste por muestra respecto a las técnicas moleculares de detección de genes de resistencia así como el poco tiempo requerido para realizar este tipo de análisis hace que esta metodología sea muy atractiva para centros donde se procesan un elevado número de muestras diarias, permitiendo aparte de reducir costes, reducir el tiempo en que se administra el tratamiento pertinente al paciente. Así mismo, podría detectar enzimas no descritos previamente y de los que no se dispone de información acerca de los genes que los codifican.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards-Jones V, Claydon MA, Evason DJ, Walker J, Fox AJ, Gordon DB. Rapid discrimination between methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by intact cell mass spectrometry. *J Med Microbiol* 2000; 49:295-300.
2. Du Z, Yang R, Guo Z, Song Y, Wang J. Identification of *Staphylococcus aureus* and determination of its methicillin resistance by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Anal Chem* 2002; 74:5487-91.
3. Walker J, Fox AJ, Edwards-Jones V, Gordon DB. Intact cell mass spectrometry (ICMS) used to type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: media effects and inter-laboratory reproducibility. *J Microbiol Methods* 2002; 48:117-26.
4. Sun Z, Zhang W, Chen X. Rapid method study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* identified by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Wei Sheng Yan Jiu* 2011; 40:375-8.
5. Majcherczyk PA, McKenna T, Moreillon P, Vaudaux P. The discriminatory power of MALDI-TOF mass spectrometry to differentiate between isogenic teicoplanin-susceptible and teicoplanin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 255: 233-239.
6. Griffin PM, Price GR, Schooneveldt JM, Schlebusch S, Tilse MH, Urbanski T, et al. Use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry to identify vancomycin-resistant enterococci and investigate the epidemiology of an outbreak. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2918 -2931.
7. Camara JE, Hays FA. Discrimination between wild-type and ampicillin-resistant *Escherichia coli* by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2007; 389:1633-8.
8. Wybo I, De Bel A, Soetens O, Echahidi F, Vandoorslaer K, Van Cauwenbergh M, et al. Differentiation of *cfiA*-negative and *cfiA*-positive *Bacteroides fragilis* isolates by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2011; 49:1961-4.
9. Nagy E, Becker S, Sóki J, Urbán E, Kostrzewa M. Differentiation of division I (*cfiA* negative) and division II (*cfiA*-positive) *Bacteroides fragilis* strains by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Med Microbiol* 2011; 60:1584-90.
10. Burckhardt I, Zimmermann S. Using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours. *J Clin Microbiol* 2011; 49, 3321-3324.
11. Hrabák J, Walková R, Studentová V, Chudácková E, Bergerová T. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2011; 49, 3222-3227.
12. Hrabák J, Studentová V, Walková R, Zemlicková H, Jakubu V, Chudácková E, et al. Detection of NDM-1, VIM-1, KPC, OXA-48, and OXA-162 carbapenemases by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2441-2443.
13. Sparbier K, Schubert S, Weller U, Boogen C, Kostrzewa M. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry-based functional assay for rapid detection of resistance against β -lactam antibiotics. *J Clin Microbiol* 2012; 50, 927-937.
14. Kempf M, Bakour S, Flaudrops C, Berrazeg M, Brunel JM, Drissi M, et al. Rapid detection of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* 2012; 7, e31676.

Enric Pedrol¹
Pompeyo Viciana²
Alberto Arranz³
Juan Pasquau⁴
Elisabeth Deig⁵
Mariona Tasia¹
y el Grupo de estudio
SWITCH AUDIT

Causas que justifican el cambio del tratamiento antirretroviral en personas con infección por el VIH en España (años 2010-2011). Estudio SWITCH AUDIT

¹Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona.
²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
³Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid.
⁴Hospital Virgen de las Nieves, Granada.
⁵Hospital General de Granollers, Barcelona

RESUMEN

Encuesta transversal en 349 pacientes con VIH en 19 hospitales españoles, para caracterizar los motivos de cambio del tratamiento antirretroviral en 2010-2011. La causa más frecuente del cambio fue la simplificación (37%), seguida de la toxicidad (30%) y el fracaso terapéutico (21%). Se encontraron diferencias significativas en los motivos de cambio según la línea de tratamiento y la categoría de transmisión. En conclusión, en muchos pacientes se busca la optimización del tratamiento antirretroviral mediante la simplificación a pautas más fáciles de seguir.

Palabras clave: VIH, Tratamiento antirretroviral, cambio terapéutico, simplificación

Reasons for antiretroviral treatment change in HIV+ patients in Spain in 2010-2011. SWITCH AUDIT Study

ABSTRACT

Survey in 349 HIV infected subjects in 19 Spanish Hospitals in 2010-2011, to assess the reasons for antiretroviral treatment change. Simplification was the most frequent reason for change (37%), followed by toxicity (30%) and treatment failure (21%). There were statistically significant differences according to treatment line and transmission category. In conclusion, in many patients treatment is changed in order to obtain the benefits of a regimen easier to follow.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, switching, simplification

INTRODUCCIÓN

Con el tratamiento antirretroviral (TAR) se pretende conseguir una supresión viral máxima durante el mayor periodo de tiempo posible, restablecer o conservar la función inmunológica, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH. Sin embargo, estos objetivos no siempre se consiguen, dado que la toxicidad, la baja adherencia al tratamiento, la potencia y las interacciones farmacocinéticas limitan el beneficio de la terapia en la práctica clínica. Estas situaciones motivan cambios de tratamiento para mantener la eficacia y la adherencia al mismo, y mejorar en última instancia la calidad de vida del paciente¹.

Tras la introducción y generalización del TAR combinado de gran actividad, el mayor motivo para el cambio del mismo ha sido su toxicidad^{2,3}. En la actualidad, el desarrollo de nuevos fármacos, con combinaciones y posologías más cómodas y seguras podría haber hecho variar la situación. Por ello, nos planteamos describir las causas que en la actualidad motivan el cambio del TAR, en práctica clínica habitual en nuestro país, y secundariamente analizar si se existe relación con las líneas de tratamiento y/o con algunas características socio-demográficas de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Encuesta transversal en 19 unidades clínicas de tratamiento del VIH en España, realizada el día de la visita habitual del paciente a la consulta. Cada centro reclutó a los 20 primeros pacientes que acudieron durante el periodo de estudio y a quienes se iba a realizar un cambio en el TAR por cualquier motivo, según la práctica clínica habitual. La información se recogió de la historia clínica y mediante un cuestionario ad hoc. El estudio se llevó a cabo entre septiembre de 2010 y junio de 2011. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y que otorgaron su consentimiento informado, y se excluyeron aquellos que estaban participando en otros estudios o que tenían incapacidad para entender o dar su consentimiento. Se describen las características sociodemográficas y clínicas, y los motivos de cambio de tratamiento y su relación

Correspondencia:
Enric Pedrol Clotet
Unitat VIH. Servei de Medicina Interna
Hospital de Sant Pau i Santa Tecla
Rambla Vella, 14
Tarragona-43003
E-mail: epedrol@xarxatecla.cat

con variables de interés. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona.

RESULTADOS

Se incluyeron 349 pacientes cuyas características se describen en la tabla 1. En el 21% de los casos el cambio era de una primera pauta, el resto se distribuyeron de manera uniforme entre las pautas más avanzadas. El motivo más frecuente de cambio en todas las pautas fue la simplificación (37% de los casos), seguido de la toxicidad (tanto para resolverla como para prevenir posibles efectos tóxicos) y el fracaso terapéutico (inmunológico o virológico). Dentro de "otras causas" se incluyeron 6 casos relacionados con el embarazo (deseo del mismo, embarazo actual o su finalización).

La distribución de los motivos de cambio se presenta en la tabla 2. Éste fue significativamente diferente según la pauta, siendo la simplificación más frecuente en primeras pautas y el fracaso terapéutico más habitual en pautas más avanzadas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los motivos de cambio según el sexo, la edad, el lugar de origen ni el nivel de estudios de los pacientes, aunque sí según la categoría de transmisión, ya que entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres es mucho más relevante el cambio por simplificación, en contraste con los usuarios o ex-usuarios de drogas inyectables en quienes adquiere más relevancia el fracaso terapéutico u otros motivos. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, entre los trabajadores activos y estudiantes así como entre las personas desempleadas la causa más frecuente es la simplificación, mientras entre los pacientes con algún tipo de pensión o dedicados al hogar es más frecuente que el cambio se deba al fracaso terapéutico.

Tabla 1		Características sociodemográficas y clínicas	
Características	n = 349	Características	n = 349
Sexo masculino, n(%)	246 (70,5)	Diagnóstico de sida, n(%)	106 (30,4)
Edad, mediana (rango intercuartílico)	44,4 (38,3, 48,5)	Recuento actual de CD4, mediana (RIC)	467 (303, 669)
		Nadir de CD4, mediana (RIC)	155 (67, 273)
Lugar de origen, n(%)		Carga viral indetectable, n(%)	223 (63,9)
España	299 (85,7)	Coinfección hepatitis B o C, n(%)	140 (40,1)
América Latina	22 (6,3)	Tiempo en años desde el diagnóstico, mediana (RIC)	11,3 (4,2, 17,7)
África subsahariana	19 (5,4)		
Europa occidental	8 (2,3)	Línea de tratamiento, n(%)	
Otros	1 (0,3)	Primera	73 (20,9)
Nivel de educación, n(%)		Segunda	76 (21,8)
Sin estudios o primaria	204 (58,5)	Tercera	51 (14,6)
Secundaria	97 (27,8)	Cuarta	51 (14,6)
Universidad	42 (12)	Quinta o posteriores	98 (28,1)
Sin datos	6 (1,7)	Motivos de cambio de tratamiento	
Situación laboral, n(%)		Simplificación	129 (37,0)
Trabajador activo	180 (51,6)	Efectos adversos	105 (30,1)
Desempleado	70 (20,1)	Fracaso inmuno-virológico	73 (20,9)
Jubilado/pensionista/invalidez	56 (16,0)	Problemas adherencia	11 (3,2)
Labores del hogar	29 (8,3)	Interacciones	9 (2,6)
Estudiante	6 (1,7)	Solicitud del paciente	6 (1,7)
Otros/NC	8 (2,3)	Relacionado con el embarazo	5 (1,4)
Categoría de transmisión, n(%)		Otros	11 (3,2)
Homosexual	84 (24,1)		
Heterosexual	127 (36,4)		
Uso de drogas inyectables	127 (36,4)		
Otros/NC	11 (3,2)		

Tabla 2 Motivos de cambio de tratamiento según las características de los pacientes

N (%)	Simplificación n=129 (37,0%)	Toxicidad n=105 (30,1%)	Fracaso n=73 (20,9%)	Otros n=42 (12,0%)	Total n= 349	p
Línea de tratamiento						
1ª	32 (43,8)	25 (34,2)	9 (12,3)	7 (9,6)	73 (100)	0,005
2ª o 3ª	46 (36,2)	44 (34,6)	18 (14,2)	19 (15,0)	127 (100)	
4ª o más	50 (34,0)	35 (23,8)	46 (31,3)	16 (10,9)	147 (100)	
Sexo						
Hombre	97 (39,4)	70 (28,5)	54 (22,0)	25 (10,2)	246 (100)	0,174
Mujer	32 (31,1)	35 (34,0)	19 (18,4)	17 (16,5)	103 (100)	
Grupos de edad						
< 40	43 (38,4)	34 (30,4)	21 (18,8)	14 (12,5)	112 (100)	0,606
40-49	58 (35,4)	47 (28,7)	35 (21,3)	24 (14,6)	164 (100)	
>=50	28 (38,4)	24 (32,9)	17 (23,3)	4 (5,5)	73 (100)	
Lugar de origen						
España	113 (37,8)	86 (28,8)	63 (21,1)	37 (12,4)	299 (100)	0,609
Otros	16 (32,0)	19 (38,0)	10 (20,0)	5 (10,0)	50 (100)	
Nivel de estudios						
Sin estudios o primaria	68 (33,3)	59 (28,9)	53 (26,0)	24 (11,8)	204 (100)	0,292
Secundaria	39 (40,2)	32 (33,0)	13 (13,4)	13 (13,4)	97 (100)	
Universidad	17 (40,5)	14 (33,3)	7 (16,7)	4 (9,5)	42 (100)	
Categoría de transmisión						
Homosexual	40 (47,6)	26 (31,0)	12 (14,3)	6 (7,1)	84 (100)	0,037
Heterosexual	42 (33,1)	45 (35,4)	24 (18,9)	16 (12,6)	127 (100)	
UDI	44 (34,6)	30 (23,6)	36 (28,3)	17 (13,4)	127 (100)	
Situación laboral						
Activo/Estudiante	74 (39,8)	59 (31,7)	33 (17,7)	20 (10,8)	186 (100)	0,481
Paro	28 (40,0)	17 (24,3)	17 (24,3)	8 (11,4)	70 (100)	
Jubilado/Pensionista/Invalidez	14 (25,0)	18 (32,1)	16 (28,6)	8 (14,3)	56 (100)	
Hogar	8 (27,6)	9 (31,0)	7 (24,1)	5 (17,2)	29 (100)	
Coinfección Hepatitis B o C						
Monoinfección VIH	74 (39,8)	59 (31,7)	33 (17,7)	20 (10,8)	186 (100)	0,502
Coinfección VIH y VHB o VHC	28 (40,0)	17 (24,3)	17 (24,3)	8 (11,4)	70 (100)	

VHB: Virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

DISCUSIÓN

Las características demográficas de la serie reproducen las comunicadas por otros grupos de trabajo españoles, y en especial el de la Encuesta Hospitalaria de Pacientes con VIH/sida de 2011⁴ lo que confirma que se trata de una muestra representativa de los pacientes atendidos actualmente en el sistema sanitario español. Muestra así el envejecimiento progresivo de los pa-

cientes infectados por el VIH, el predominio de los varones y de pacientes españoles, así como la transmisión fundamentalmente sexual de la infección. Asimismo, hay un relativo bajo porcentaje de pacientes laboralmente activos (52%) teniendo en cuenta la edad media de los mismos, y una cifra de paro similar a la del resto del país (20%)⁵. También destaca el número elevado de pacientes con algún tipo de prestación económica ajena al rendimiento laboral para el grupo de edad que estamos hablando.

La distribución de los motivos del cambio de tratamiento podría caracterizar a grandes rasgos a dos grupos de pacientes: aquellos con una primera pauta de tratamiento, preferentemente hombres, homosexuales, con un nivel educativo alto y laboralmente activos, en quienes el cambio se realiza fundamentalmente para simplificar el tratamiento; y un segundo grupo en el que se ven más representados los pacientes con pautas más avanzadas (4ª o posteriores), con más frecuencia usuarios o ex-usuarios de drogas, con mayor prevalencia de co-infección por el VHC, con un nivel educativo más bajo y más frecuentemente receptores de algún tipo de prestación económica, en quienes el tratamiento se cambia con más frecuencia por fracaso inmunológico o virológico.

Cuando apareció el tratamiento antirretroviral predominaba su eficacia, aunque fuera limitada, sobre su toxicidad e incomodidad: primero era salvar la vida; por tanto, solo se cambiaba de tratamiento cuando éste fracasaba: habían pocas opciones y el éxito de las mismas era limitado⁶. El ejemplo, sería el uso continuado de zalcitabina a pesar de su conocido perfil tóxico. Este periodo cubriría en nuestro país hasta el final de la década de los noventa. Posteriormente, la aparición de nuevos fármacos, más eficaces, mejor tolerados y, en definitiva, menos tóxicos permitió mejorar la calidad de vida de estos pacientes al poder cambiar los antiguos fármacos tóxicos por otros mucho menos; el ejemplo, sería el cambio de estavudina o zidovudina por tenofovir para mejorar la lipodistrofia o mejorar el perfil lipídico de estos pacientes⁷⁻⁹. Aproximadamente, el periodo cubriría la primera década del presente siglo. En la actualidad, en nuestro estudio, el motivo más frecuente de cambio del TAR es la simplificación, incluso entre pacientes con líneas avanzadas de tratamiento, probablemente traduciendo la llegada al mercado de nuevos fármacos potentes y efectivos, con un buen perfil de resistencias, con menor toxicidad y más "adherentes"/convenientes (menos pastillas, menos restricciones dietéticas, etc)¹⁰. Esto justifica la elevada mediana de linfocitos CD4 existente en el momento del cambio (467 células/mm³) y el porcentaje de pacientes a los que se les cambiaba el tratamiento a pesar de estar indetectables.

En los pacientes laboralmente activos o desempleados también la simplificación fue el primer motivo de cambio del TAR probablemente traduciendo que unos quieren seguir activos y los otros llegar a estarlo; lo que no sucede con otras categorías laborales que en cierta medida tienen garantizado su sustento (jubilados o personas dedicadas al hogar, por ejemplo).

En conclusión, los nuevos fármacos antirretrovirales han permitido que entre los pacientes infectados actualmente con el VIH el motivo principal del cambio del mismo sea la simplificación del mismo con tal de mejorar su adherencia y calidad de vida, y esto no sólo en primeras líneas de tratamiento sino también en líneas avanzadas del mismo, ya que los nuevos fármacos no sólo son mejor tolerados sino que son muy eficaces incluso en escenarios adversos como podrían ser las líneas avanzadas de tratamiento con alto número de resistencias existentes.

GRUPO DE ESTUDIO SWITCH AUDIT

Pedrol E, Tasia M, Ruiz S, Delegido A (Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona); Viciano P (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla); Deig E, García P (Hospital General de Granollers de Barcelona); Arranz JA (Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Madrid); Pasquau J (Hospital Virgen de las Nieves de Granada); Vera F (Hospital Santa María del Rosell de Cartagena, Murcia); Pujol E (Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva); Vergas J (Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid), Bernardino JL (Hospital Universitario La Paz de Madrid); García MA (Hospital Galdakao-Usansolo de Galdakao); Moreno A (Hospital Central de Asturias, de Oviedo); Tapiz A, (Fundación Althaia, de Manresa); Gil D (Hospital Miguel Servet de Zaragoza); de los Santos I (Hospital de la Princesa de Madrid), Terrón JA (Hospital de Jerez); Force L (Hospital de Mataró); Bachiller P (Hospital Río Hortega, Valladolid); Barreiro P (Hospital Carlos III, Madrid); Fernández P (Hospital Can Misses de Ibiza).

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por Gilead Sciences SL (Madrid, España)

BIBLIOGRAFÍA

1. Documento de consenso de GESIDA/ Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización de enero de 2013). Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Disponible en: www.gesida.seimc.org/pcientifica.
2. d'Arminio A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antonioni A, Phillips AN et al-Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. ICONA Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve patients. *AIDS* 2000; 14: 499-507.
3. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JI et al CoRIS. Persistence of novel first-line antiretroviral regimens in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antivir Ther* 2013; 18: 161-70.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/SIDA. Resultados 2011-Análisis de evolución 2000-2011. Acceso 13 de diciembre de 2012). Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/Informe-Encuesta-hospitalaria-2011.pdf>.
5. Encuesta de población activa (EPA). Tercer trimestre de 2011. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en <http://www.ine.es/daco/daco42/daco4211/epa0311.pdf>, consultado el 28/01/1013
6. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Eng J Med* 1987; 317: 185-91.

7. Palacios R, Santos J, Camino X, Arazo P, Torres R, Echevarría S, et al for the RECOVER Study Group. Treatment-limiting toxicities associated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy: a prospective, observational study. *Curr Ther Res* 2005; 66: 117-29.
8. Zaera MG, Miró O, Pedrol E, Soler A, Picón M, Cardellach F, et al. Mitochondrial involvement in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15: 1643-51.
9. Hernández S, Vidal M, Pedrol E. Evaluación del riesgo cardiovascular e intervención en los pacientes con VIH. *Enf Infecc Microbiol Clín* 2009; 27 (suplemento 1): 40-7.
10. Nacheva JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitória M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patients Prefer Adherence* 2011; 5: 357-67.

Original

M^a Luisa Rodríguez¹
David Martínez²
Juana María Santos-Sancho²
Jenry Ricardo Borda¹
Ana Orero³

Seroprevalencia de sarampión, rubéola, paperas y varicela en los trabajadores de un área sanitaria de la Comunidad de Madrid

¹Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

²Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

³Centro de Salud P^o Extremadura. Madrid.

RESUMEN

Introducción. La vacunación de los trabajadores sanitarios tiene una gran repercusión en la propia salud del trabajador, en la de los pacientes y en la de la población general. Debido a ello nos hemos planteado conocer el estado serológico para varicela, rubéola, paperas y sarampión de los trabajadores de un hospital de tercer nivel y de un área de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid

Material y Método. Se ha realizado un estudio epidemiológico retrospectivo sobre 1060 trabajadores sanitarios obteniendo información sobre edad, sexo, servicio en el que trabajan, categoría profesional, serología prevacunación y postvacunación y estado de vacunación.

Resultados. En la población estudiada el 90,1% estaba protegida frente a varicela, el 65,6% frente a parotiditis, el 95,6% frente a rubéola y el 92,9% frente a sarampión. No hay mayor protección frente a estas enfermedades en los trabajadores con atención directa a pacientes, ni en los trabajadores que atienden pacientes inmunodeprimidos ni en los trabajadores de servicios y unidades con mayor riesgo de contagio.

Conclusiones. No hay mayor protección frente a varicela, sarampión, rubéola y paperas en los trabajadores que tienen mayor riesgo de exposición en su puesto de trabajo ni en los trabajadores que están en contacto con pacientes, en los que el padecimiento de estas enfermedades pueda suponer un mayor riesgo para su salud.

PALABRAS CLAVES: Vacunación, riesgos laborales, prevención

Seroprevalence of measles, rubella, mumps and varicella in health workers in the Community of Madrid

ABSTRACT

Background. The vaccination of health workers has a large repercussion on the health of the workers, the patients and the population in general. Due to this, we proposed to discover the serological status for varicella, rubella, mumps and measles in the workers of a tertiary hospital in Madrid.

Methods. We have conducted a retrospective epidemiological study of 1060 health workers, obtaining information such as age, sex, service area, employment status, pre-exposure vaccination and post-vaccination serology and vaccination status.

Results. In the population studied, 90.1% were protected against varicella, 65.6% against mumps, 95.6% against rubella and 92.9% against measles. There is no better protection against these illnesses for workers who treat patients directly, workers who treat immunosuppressed patients or for workers in services or units with a higher risk of infection.

Conclusion. There is no better protection against varicella, rubella, mumps and measles for the workers who have higher risk of infection at work; and the workers who treat patients, that if they suffer these diseases, this could put their health at risk

KEY WORDS: Vaccination, Occupational Risk, Prevention

INTRODUCCIÓN

El personal sanitario es un colectivo profesional sometido a un riesgo de exposición ocupacional¹. La vacunación frente a varicela, rubéola, sarampión y paperas evita que el trabajador contraiga enfermedades que, padecidas en la edad adulta, pueden poner en riesgo su salud, asegurando que estos puedan desarrollar su actividad laboral en momentos de brote epidémico, es decir, cuando es más necesario e imprescindible su trabajo y evitando que se conviertan en fuente de infección para otros trabajadores de su entorno².

Correspondencia:
María Luisa Rodríguez de la Pinta. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
Calle Joaquín Rodrigo N^o 2, 28220 Majadahonda. Madrid.
Tel: 91 1917415.
Fax: 91 1917653
E-mail: mrpinta@salud.madrid.org

Además es importante como medida de protección para los pacientes³, ya que un número importante de los pacientes hospitalizados en los centros sanitarios tienen un estado inmunitario deficiente y, en estos casos, el padecimiento de enfermedades como el sarampión o la varicela puede poner en riesgo su salud o su correcta recuperación, siendo considerado como un efecto adverso de su hospitalización.

Por otro lado, la administración de estas vacunas tiene una repercusión importante para la salud de la población general ya que, protegiendo a la mujer y al varón en edad fértil, estamos protegiendo a su descendencia⁴.

Otro aspecto a destacar es la participación de los trabajadores sanitarios en misiones de ayuda humanitaria ante catástrofes y en países en los que estas enfermedades tienen una mayor prevalencia y suponen un riesgo mayor para la salud.

Los *Centers for Disease Control* (CDC) proponen la realización de controles serológicos individualizados o campañas de vacunación, a todas las personas susceptibles que trabajen en lugares, en los que exista alta probabilidad de difusión de los virus del sarampión, rubéola o paperas; como ocurre en guarderías, hospitales, colegios, centros militares, etc⁵. Asimismo, el grupo de expertos de vacunación de adultos del *American College of Physicians* recomienda la vacunación de varicela a los trabajadores sanitarios susceptibles, ya que podrían transmitir la enfermedad a pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones graves⁶.

Tras los brotes de sarampión ocurridos en la Comunidad de Madrid, se ha recomendado mantener una alta cobertura vacunal, sobre todo entre los profesionales sanitarios y en los grupos de población no vacunada, para lo cual es necesario desarrollar estrategias de vacunación dirigidas a estos grupos de población⁷.

En nuestro país, la vacunación en el medio laboral, se realiza en los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales (SPRL) cuyo objetivo principal es la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores dentro del marco de la normativa legal vigente. La legislación española establece la promoción de la seguridad y la salud de los trabajadores mediante el desarrollo de las actividades necesarias para la prevención de riesgos derivados del trabajo⁸. Además cuando exista riesgo por exposición a agentes biológicos para los que haya vacunas eficaces, éstas deberán ponerse a disposición de los trabajadores, informándoles de las ventajas e inconvenientes de la vacunación⁹.

Para poder llevar a cabo estas recomendaciones nos hemos planteado el siguiente trabajo, con el objetivo de conocer el estado serológico frente a varicela, rubéola, sarampión y paperas de los trabajadores de un hospital de tercer nivel y de un área de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid.

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio retrospectivo en el que se han estudiado los datos relativos a la serología y vacunación de varicela, rubéola, paperas y sarampión en los trabajadores del Hospital Universi-

tario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM), y de los centros de Atención Primaria del antiguo Área 6 de la Comunidad de Madrid, entre enero de 2009 y junio de 2010, utilizando los registros del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales (SPRL).

Se obtuvo una muestra con 1060 trabajadores que acudieron al SPRL por diferentes causas.

Sobre esta muestra se estudió la historia clínica y el estado serológico y de inmunización previa para varicela, rubéola, paperas y sarampión. Cuando no disponíamos de estos datos solicitábamos serología (IgG) de varicela, rubéola, paperas y sarampión al trabajador. Si los resultados eran negativos y no existían contraindicaciones se ofertaba la vacunación al trabajador.

Se estudiaron variables generales (edad, sexo, servicio en el que el trabajador desempeña su actividad, servicios que trabajan con pacientes inmunodeprimidos, servicios que trabajan con pacientes con mayor riesgo de contagio de estas enfermedades y categoría profesional) y variables específicas (protección frente a estas enfermedades, serología prevacunación, serología postvacunación y administración de dosis de vacuna triple vírica y varicela).

Las pruebas de contraste utilizadas para estudiar la existencia de diferencias significativas entre variables cualitativas han sido la Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

En la muestra estudiada el 81,1% fueron mujeres, de las cuales el 73,7% estaban en edad fértil (menores de 49 años). La edad media en la muestra es de 40,16 años (SD 12,62 años). Los trabajadores con atención directa a pacientes fueron 558 (52,45%) y los que atendían a pacientes inmunodeprimidos fueron 187 (17,64%). Los servicios con atención a pacientes inmunodeprimidos más representados aparecen en la tabla 1.

Del total de trabajadores de la muestra, 414 (39,1%) desarrollaban su actividad en unidades o servicios con riesgo alto de contagio de enfermedades víricas. En la tabla 2 se observa la distribución de los trabajadores según categorías laborales. En la tabla 3 vemos los resultados serológicos para cada una de las enfermedades en estudio.

Tabla 1		
Servicios con atención a pacientes inmunodeprimidos		
Servicio	Frecuencia	Porcentaje
Unidad Cuidados Intensivos	66	35,3
Oncología	38	20,3
Hematología	47	25,1
Trasplantes	13	7
Hemodiálisis	23	12,3
Total	187	100

Tabla 2 Distribución de los trabajadores según categoría laboral

Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Enfermería	616	58,1
Médico	261	24,6
Personal no sanitario	86	8,1
Celador	63	5,9
Otros	34	3,2
Total	1.060	100

Tabla 3 Resultados serológicos en % para varicela, rubéola, paperas y sarampión

Patología	Positivo	Negativo	Dudoso	No consta
Varicela	90,1%	4,6%	2,9%	2,4%
Rubéola	95,6%	1,9%	1,9%	0,7%
Paperas	65,5%	22,3%	10,4%	1,8%
Sarampión	92,9%	4,2%	1,5%	1,3%

En el personal sanitario (médicos, enfermería y celadores) no había mayor protección frente a varicela, rubéola y paperas. Tampoco había mayor protección en los trabajadores que atienden pacientes inmunodeprimidos, ni en los trabajadores de servicios y unidades con mayor riesgo de contagio. Asimismo no había variación de la protección frente a varicela, rubéola y paperas con la edad ni el sexo del trabajador.

Hubo mayor número de trabajadores seropositivos a sarampión entre las mujeres en edad fértil, pero no cambiaba la protección con la categoría profesional, ni con el servicio o unidad en el que desarrolla su actividad laboral, ni en los trabajadores que atienden inmunodeprimidos, ni en los trabajadores de servicios y unidades con mayor riesgo de contagio.

Respecto a la vacunación triple vírica (SRP), se observó que la administración de la segunda dosis fue más frecuente entre los trabajadores menores de 45 años, y que se administró con más frecuencia a los trabajadores que atienden pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, la administración de la SRP no variaba con el sexo del trabajador, ni con la categoría laboral, ni con el servicio y unidad en el que desarrolla su actividad laboral, ni en los trabajadores de servicios y unidades con mayor riesgo de contagio.

Con respecto a la vacunación frente a varicela se observó que la primera dosis se administra con más frecuencia a los trabajadores con atención directa a pacientes. También se vio que la vacunación frente a varicela no variaba con la edad y sexo del trabajador, la categoría laboral, los trabajadores que atienden pacientes inmunodeprimidos y los servicios y unidades con mayor riesgo de contagio.

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio, se han comparado con otros de iguales características, pero aquí es preciso dejar constancia que no se han encontrado trabajos similares realizados en los países de nuestro entorno, excepto el que se llevó a cabo en Italia, al que hacemos referencia.

Nuestro estudio se ha realizado en una muestra formada principalmente por mujeres (81,1%). La feminización de la medicina es un fenómeno mundial, pero este dato supera los encontrados en la bibliografía; esto puede ser debido a que el estudio se realiza con trabajadores que acuden voluntariamente al SPRL y entre los trabajadores más preocupados por la repercusión de los riesgos laborales en su salud están las mujeres en edad fértil.

La edad media de las mujeres de la muestra es 39,85 años, mientras que la de los varones es 41,45 años. El 45,6 % de la población tiene una edad inferior a 36 años. Este resultado es semejante a los encontrados en estudios realizados en Arabia Saudí¹⁰, en Turquía¹¹, y en Japón¹².

Además destacamos que el 73,7% de las mujeres de nuestro estudio están en edad fértil. Este dato es destacable, ya que la protección de la maternidad es uno de los fines que nos proponemos con la correcta vacunación del personal sanitario.

El 90,1% de la población de estudio está protegida frente a varicela, pero es inferior al dato obtenido en Italia¹³.

La tasa de protección frente a la rubeola en nuestro estudio fue del 95,6%, que es muy parecida a la observada en estudios de las mismas características en otros países, aunque ligeramente por debajo del italiano¹³. Es lógico pensar que las mujeres en edad fértil que trabajan en el medio sanitario y especialmente las que tienen un contacto intenso y prolongado con los pacientes tendrían que estar más protegidas frente a esta enfermedad debido principalmente a la repercusión que la misma puede tener en su descendencia (embriopatía rubeólica). Sin embargo observamos que esto no es así. La Organización Mundial de la Salud en el documento "Vacunas e inmunización situación mundial" en su tercera edición¹⁴ afirma que la eliminación del síndrome rubeólico congénito es posible, si se lleva a cabo una estrategia que garantice elevados niveles de cobertura vacunal en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

En el caso de la parotiditis tenemos un 65,5% de la muestra protegida. Este resultado puede estar relacionado con el alto porcentaje de respuestas dudosas y negativas. Cuando comparamos estos resultados con los encontrados en la bibliografía, vemos que nuestro dato está por debajo del encontrado en otros estudios¹¹⁻¹³. En España la prevalencia de anticuerpos frente a parotiditis es menor, y puede ser debido al uso de una vacuna elaborada con la cepa Rubini que fue sustituida a finales de los años 90 por la cepa Jeryl Lynn¹⁵. El uso de la cepa Rubini bajó la eficacia de la vacuna frente a parotiditis¹⁶.

En cuanto al sarampión, la población protegida era del 92,9% que está por debajo de lo encontrado en Italia¹³. Esto puede deberse a la falta de sensibilidad de los trabajadores sanitarios frente a esta enfermedad, que en el año 2000 seguía siendo la principal causa de muerte prevenible con vacunas en los niños¹⁴.

La falta de interés de los sanitarios por la vacunación ha llevado a las autoridades de EEUU a plantearse la vacunación obligatoria para estos profesionales, salvo algunas excepciones, como tener problemas médicos que imposibiliten la vacunación¹⁷. En España, el objetivo, es "*defender el derecho del paciente de estar protegido*", sin embargo, las sociedades científicas, así como la propia Organización Médica Colegial (OMC), no tienen capacidad para su imposición y entienden que deben ser las autoridades sanitarias las que formulen en todo caso esta obligatoriedad¹⁸.

FINANCIACIÓN

La elaboración de este artículo no ha contado con apoyos financieros

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo no tienen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gutiérrez Zufiaurre MN, Sáenz González MC. Vacunaciones y profilaxis postexposición en personal sanitario. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:190-200.
- Vaque J, Campins M, Bruguera M. Vacunaciones del personal sanitario. En Salleras L. *Vacunaciones Preventivas*. 2ª edición. 2003: 867-77.
- http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/FichasNotasPracticas/Ficheros/np_enot_98.pdf.
- Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. En: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella-zoster virus*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 206-19.
- Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Revised ACIP. Recommendation for Avoiding Pregnancy after receiving a Rubella- Containing Vaccine. *MMWR* 2001; 50 (RR-49) 1.117.
- MMWR Recommendations and Reports. Recommendations for using Smallpox Vaccine Pre-Event Vaccination Program. Supplemental Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). April 4, 2003/ 52 (RR07); 1-16.
- Brote de sarampión en la Comunidad de Madrid, Año 2006. *Boletín Epidemiológico semanal*. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2007 vol. 15 nº 1/1-12.
- Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales. BOE num. 269, 10/11/1995.
- Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. BOE 27, 31/11/1997.
- Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, Otaibi B, Helmi M. Seroprevalence Survey of Varicella, Measles, Rubella and Hepatitis A and B Viruses in a Multinational Healthcare Workforce in Saudi Arabia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:1178-83.
- Celikbas A, Ergonul O, Aksaray S, Tuygun N, Esener H, Tanir G, et al. Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: Is prevaccination screening cost-effective. *Am J Infect Control* 2006; (Suppl.34): 583-7.
- Hatakeyama S, Moriya K, Itoyama S, Nukui Y, Uchida M, Shintani Y, et al. Prevalence of Measles, Rubella, Mumps and Varicella Antibodies Among Healthcare Workers in Japan *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:591-4.
- Fedeli U, Zaneti C, Saia B. Susceptibility of healthcare workers to measles, rubella, mumps and varicella. *J Hosp Infect* 2002; 51:133-5.
- OMS, UNICEF, Banco Mundial. *Vacunas e inmunización: situación mundial*, tercera edición. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010.
- Barroso P, Lucerna M, Navarro A. Brote por virus de la Parotiditis G1 en la Provincia de Almería en el año 2005. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 605-14.
- Castilla J, García Cenoz M, Irisarri F, Núñez-Córdoba J. Barricarte A. Mumps outbreak in Navarre region, Spain, 2006-2007. *Euro Surveill* 2007; 12(2):E070215.1.
- <http://redjedi.foroactivo.net/t4466-espana-la-ley-de-salud-publica-obligan-a-los-medicos-a-informar-si-se-han-vacunado>
- <http://mail.vacunas.org/es/info-publico/novedades/114851>.

M^a del Carmen Liébana-Martos
José Gutierrez
Cristina Rizzo
José M^a Navarro

Sensibilidad de tres test inmunocromatográficos para detección de *Campylobacter* y *Salmonella* en heces en comparación con el cultivo

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

RESUMEN

Introducción. *Campylobacter* sp. y *Salmonella enterica* son dos de los principales microorganismos causantes de gastroenteritis en nuestro medio. Las pruebas inmunocromatográficas de detección de antígeno realizadas directamente sobre muestras de heces por su sencillez y rapidez de obtención de resultados pueden hacer de ellas elementos de diagnóstico útiles en el contexto de la atención primaria.

Material y métodos. Durante octubre de 2012 se seleccionaron todas las heces en las que se aisló una bacteria enteropatógena de entre las recibidas en el laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada para coprocultivo. Dichas muestras fueron estudiadas mediante procedimientos estandarizados y en aquellas en las que se aisló un enteropatógeno se investigó simultáneamente la presencia de antígenos de *Campylobacter* (Campy Leti[®] y Ridaquick *Campylobacter*[®]) y *Salmonella* (*Salmonella* Leti[®]) para determinar su sensibilidad y especificidad.

Resultados. Se recibieron 235 muestras de las que se aislaron 8 *Salmonella enterica* (7 del serogrupo B y 1 del serogrupo D), 7 *Campylobacter jejuni*, 4 *Aeromonas hydrophila* y 1 *Yersinia enterocolitica*. La sensibilidad y especificidad de Campy Leti, Ridaquick *Campylobacterscreen* y *Salmonella* Leti fueron respectivamente: 100% y 46%; 100% y 69%; y 75% y 100%. La concordancia entre los test para detección de *Campylobacter* fue 77, 8%.

Conclusiones. En atención primaria las pruebas rápidas inmunocromatográficas pueden ser útiles para el cribado de enteropatógenos en heces.

Palabras Clave: pruebas rápidas, sensibilidad, heces, enteropatógeno, diagnóstico

Sensitivity of three immunochromatographic tests in faeces samples for *Campylobacter* and *Salmonella* detection in comparison to culture

ABSTRACT

Introduction. *Campylobacter* sp. and *Salmonella enterica* are two of the main organisms causing gastroenteritis in our environment. Immunochromatographic tests for antigen detection performed directly on stool samples for its simplicity and rapid results may make them useful diagnostic elements in the context of primary care.

Method. During October 2012 we selected all feces in which enteropathogenic bacteria are isolated from those received for stool culture in the laboratory of Microbiology of the University Hospital Virgen de las Nieves of Granada. After standard management of faeces samples and isolation of any enteropathogen, the commercial kits: Campy Leti, Ridaquick *Campylobacterscreen* and *Salmonella* Leti were tested for simultaneous research of *Campylobacter* and *Salmonella* antigens. Sensitivity and specificity were determined.

Results. Two hundred and thirty five stool samples were received in which 8 *Salmonella enterica* (7 B serogroup and 1 D serogroup), 7 *Campylobacter jejuni*, 4 *Aeromonas hydrophila* and 1 *Yersinia enterocolitica* were isolated. Campy Leti, Ridaquick *Campylobacterscreen* and *Salmonella* Leti presented a sensitivity of 100%, 100% and 75%, respectively. Specificities corresponded to 46%, 69% and 100%, respectively.

Conclusion. Immunochromatographic tests can be useful for a first screening of enteropathogen in primary care.

Keywords: rapid test, sensibility, feces, enteropathogen, diagnostic

INTRODUCCIÓN

Campylobacter sp. y *Salmonella enterica* son dos de los principales microorganismos causantes de gastroenteritis en nuestro medio¹⁻³. El método de referencia para el diagnóstico de gastroenteritis infecciosas es el cultivo, que requiere al menos 48 horas para poder ofrecer una identificación del mi-

Correspondencia:
M^a del Carmen Liébana-Martos
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Fuerzas Armadas,
nº 2. 18014. Granada.
E-mail: c.liebma@hotmail.com

croorganismo causante de la enfermedad. Por otra parte, las especiales condiciones que requiere el cultivo de *Campylobacter* sp. hacen que su aislamiento e identificación sean más complejos y que el cultivo pierda sensibilidad. La rápida identificación de los enteropatógenos permite instaurar de forma eficaz el tratamiento más adecuado. Se han ensayado distintos ensayos inmunológicos (EIA) para la detección de enteropatógenos en heces con valores de sensibilidad y especificidad muy variables⁴⁻⁶. Las pruebas inmunocromatográficas de detección de antígeno pueden realizarse directamente sobre muestras de heces con una mínima manipulación de la muestra. Su sencillez, unida a la rapidez de obtención de resultados de este tipo de pruebas pueden hacer de ellas elementos de diagnóstico útiles en el contexto de la atención primaria.

El objetivo de este estudio fue conocer la sensibilidad y especificidad de tres pruebas rápidas para la detección de enteropatógenos en heces (dos para detección de *Campylobacter* sp. y una para *Salmonella*)

MATERIAL Y MÉTODOS

Centro. El estudio se realizó en el laboratorio de microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Periodo de estudio. El estudio se llevó a cabo durante el mes de Octubre de 2012.

Muestras. De entre las muestras recibidas desde Atención primaria con solicitud de coprocultivo, se seleccionaron aquellas cuyo cultivo resultó positivo para algún microorganismo enteropatógeno.

Criterios de inclusión. Se aceptaron para coprocultivo aquellas muestras de heces diarreicas con solicitud de coprocultivo. Se rechazaron las heces formes, para las que no está indicado dicho estudio.

Diseño. Se realizó un estudio analítico experimental retrospectivo

Métodos. Para la identificación de enteropatógenos, las muestras se sembraron en los siguientes medios: CampyBAP 10% SB (BD®), con un disco de cefoxitina 30 µl (BDBBL®), que se incubó en atmósfera reducida (Campygen®, Oxoid) a 42°C, XLD (BD®), McConkey (BD®), CIN (BD®). Una alícuota de las heces se sembró en medio líquido Selenito (Difco), para el enriquecimiento de *Salmonella* y tras 24 horas de incubación a 37°C se realizó un subcultivo en medio sólido Hecktoen (BD®). Otra alícuota de las heces se conservó a -80°C para los test inmunocromatográficos. Los medios fueron incubados durante 24 horas a 37°C para una primera lectura, las muestras negativas fueron reincubadas hasta las 48 horas, aquellas colonias sospechosas se identificaron siguiendo el siguiente esquema: a las colonias que crecen alrededor del disco de cefoxitina se les realizó la prueba de la oxidasa y si ésta era positiva, la prueba de la hidrólisis de hipurato y una identificación mediante espectrometría de masas (MALDITOF®, Bruker Daltonics). A las colonias identificadas como *Campylobacter* se les realizó an-

tibiograma mediante la técnica disco placa en Mueller-Hinton 5% SB (BD®) con discos de eritromicina (15µg) (BDBBL®), ciprofloxacino (5µg) (BDBBL®) y tetraciclina (30µg) (BDBBL®) siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2012. Las colonias de *Salmonella*, *Yersinia* y *Aeromonas* fueron identificadas mediante espectrometría de masas (MALDITOF®) y el antibiograma se realizó por el método de microdilución en caldo mediante el sistema automatizado Microscan Walkaway® (Siemens Healthcare Diagnostics, Munich, Germany). A las colonias de *Salmonella* se les realizó una aglutinación con partículas de látex para determinación de serogrupo. Las alícuotas de heces con enteropatógenos identificados se descongelaron y se sometieron a los tres test inmunocromatográficos Campy Leti® (Laboratorios LETI S.L) y Ridaquick *Campylobacter*® (r-biopharm) y *Salmonella* Leti® (Laboratorios LETI S.L) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Para los test Campy Leti® y *Salmonella* Leti® se tomaron unos 150 mg (o 150 µl en caso de heces líquidas) de heces y se introdujeron en el vial con diluyente para muestras, después de agitar la muestra para su homogenización se dispensaron 4 gotas (100 µl) en el pocillo de muestra y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El test se consideró positivo cuando aparece una línea en la posición de control y una línea en la posición de test; negativo cuando sólo aparece la línea de control e inválido cuando no aparece ninguna línea. Para el test Ridaquick *Campylobacter*® se mezclaron en un tubo eppendorff 0,5 ml (12-14 gotas) del reactivo A, 0,5 ml (12-14 gotas) del reactivo B y 50 mg o 50 µl de las heces y se mezclaron mediante agitación, se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos tras los que se añadieron 150 µl de la mezcla en el pocillo de muestra del test, se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se realizó la lectura. El test se consideró positivo cuando aparecía una línea en la posición de control y una línea en la posición de test; negativo cuando sólo aparecía la línea de control e inválido cuando no aparecía ninguna línea.

Análisis estadístico. Se realizaron cálculos de sensibilidad y especificidad para cada uno de los test así como cálculo del índice kappa (k) de concordancia entre los test Ridaquick *Campylobacter*® y Campy Leti®

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se recibieron 235 muestras de heces para estudio de enteropatógenos, de ellas 20 resultaron positivas (8,5%). Se aislaron un total de 8 *S. enterica* (40%) (7 del serogrupo B y 1 del serogrupo D), 7 *Campylobacter jejuni* (35%), 4 *Aeromonas hydrophila* (20%) y 1 *Yersinia enterocolitica* (5%). Los datos de sensibilidad frente a antimicrobianos se muestran en la tabla 1. Todas las heces positivas se sometieron a los tres test inmunocromatográficos. Mediante el test *Salmonella* Leti®, 6 de las 8 muestras (25% de las muestras cuyo cultivo para *Salmonella* había sido positivo) presentaron un resultado positivo y dos de ellas, correspondientes a dos *Salmonella* serogrupo B, resultaron negativas mediante el test inmunocromatográfico. Ninguna de las muestras positivas por

Tabla 1 Resultados de sensibilidad frente a antimicrobianos de los distintos enteropatógenos aislados

Microorganismo	% Resistencia					
	Ampicilina	Cefotaxima	Ciprofloxacino	TMP-SMX	Tetraciclina	Eritromicina
<i>S. enterica</i>	85,7	0	0	0	-	-
<i>Y. enterocolitica</i>	100	0	0	0	-	-
<i>A. hydrophyla</i>	100	25	0	0	-	-
<i>Campylobacter</i> sp	-	-	100	-	100	0

Tabla 2 Resultados de los distintos test inmunocromatográficos para detección de enteropatógenos en heces

TEST	FN n (%)	FP n (%)	S (%)	E (%)	k
Salmonella Leti®	2 (25)	0 (0)	75	100	NP
Campy Leti®	0	6 (46,1)	100	46	0,8
Ridaquick <i>Campylobacter</i> ®	0	4 (30,8)	100	69	0,8

FN: falsos negativos ; FP: falsos positivos; S: sensibilidad; E: especificidad; NP: no procede; k: Índice kappa de concordancia

cultivo para otro enteropatógeno fue positiva para el test de detección de *Salmonella*. La sensibilidad y especificidad *Salmonella* Leti® fueron respectivamente 75% y 100% (ver tabla 2). En la determinación de *Campylobacter* sp. el test Campy Leti® resultó positivo en todas las muestras cuyo cultivo para *Campylobacter jejuni* había sido positivo. El resultado fue positivo para 6 de las 13 muestras positivas para otros enteropatógenos (46,1 %, tabla 2, de las muestras negativas), obteniéndose una sensibilidad y especificidad del 100% y 46% respectivamente. El test Ridaquick *Campylobacter*® fue positivo en todas las muestras con cultivo positivo para *Campylobacter*, salvo una en la que el resultado fue inválido. También se obtuvo un resultado positivo en 4 de las 13 muestras positivas para otros enteropatógenos (30,8% de las muestras negativas) siendo la sensibilidad y especificidad del 100% y 69% respectivamente (ver tabla 2). La concordancia entre ambos test en la detección de *Campylobacter* sp. fue del 77,8% (k= 0.8).

DISCUSIÓN

Campylobacter sp. y *S. enterica* son dos de los microorganismos que causan gastroenteritis con mayor frecuencia en nuestro medio. Hasta ahora el cultivo se ha considerado como el "gold standard" para la detección de dichos microorganismos en heces. El tiempo y recursos que requiere el cultivo, así como las condiciones especiales de crecimiento requeridas por *Campylobacter* sp. para la optimización del crecimiento (medios selectivos temperatura de 42°C y atmósfera reducida) han planteado la necesidad de buscar nuevos métodos de diagnóstico sensibles y específicos más rápidos. Algunos estudios^{3,5} muestran una falta de sensibilidad del cultivo, especialmente

cuando éste se compara con métodos moleculares. También se han ensayado enzimoanálisis (EIA), con sensibilidades y especificidades que oscilan entre el 69%-98% y 80%-100% respectivamente^{3,4,5}. Estudios como el de Granato et al. de 2010⁴ comparan los EIA con un método inmunocromatográfico, obteniendo incluso una mayor sensibilidad con éste último, pero con la ventaja de que su sencillez y rapidez en la obtención de resultados (30 minutos como máximo, incluyendo la preparación de la muestra) incluso sobre los métodos moleculares⁷. En el presente trabajo los test inmunocromatográficos estudiados obtienen sensibilidades del 100%, aunque la especificidad es inferior a la obtenida por otros autores, si bien las condiciones en las que realizó el presente estudio, seleccionando sólo aquellas heces que resultaron positivas frente a algún enteropatógeno, pueden haber influido en los bajos porcentajes de especificidad. La desventaja que presentan los métodos rápidos sobre el cultivo es que no permiten la determinación de la sensibilidad frente a antimicrobianos de los patógenos, sin embargo en el caso de *Campylobacter* sp., las gastroenteritis causadas por este microorganismo suelen ser infecciones autolimitadas que se trata mediante la reposición de los líquidos y electrolitos, sin que se necesite un tratamiento antibiótico salvo en casos de infección grave o sintomatología prolongada. En estos casos el tratamiento de elección es la Eritromicina^{2,8}, antimicrobiano frente al que las cepas de *Campylobacter* fueron 100% sensibles en nuestro estudio. La sensibilidad de la prueba inmunocromatográfica para detección de *Salmonella* presentó un valor inferior (75%). También se han encontrado sensibilidades inferiores en la detección de *Salmonella* frente a *Campylobacter* en estudios que evaluaban EIA frente a ambos patógenos⁵, por lo que este tipo de pruebas no

sería adecuada para su utilización como ó cribado en la detección de *Salmonella*, si bien presentó una elevada especificidad (100%) en nuestro estudio.

Campylobacter sp. son causante de enfermedad entérica autolimitada principalmente, si bien en pacientes inmunodeprimidos o en edades extremas puede dar lugar a enfermedad severa o incluso manifestaciones extraintestinales⁹ por lo que un diagnóstico rápido puede aportar grandes beneficios al paciente. *Campylobacter jejuni* es un microorganismo que puede ser identificado de forma sencilla y rápida por medio de pruebas bioquímicas, sin embargo en las especies de *Campylobacter* sp. hipurato-negativas son cada vez patógenos más frecuentes en gastroenteritis humanas¹⁰. Las técnicas inmunocromatográficas aportan una doble ventaja: la rapidez de en la identificación, ya que se realizan directamente en la muestra y la posibilidad de identificar tanto especies hipurato positivas como hipurato negativas causantes de enfermedad.

Aunque actualmente existen pocos estudios realizados con estos equipos de inmunocromatografía, los resultados de este trabajo revelan que los test inmunocromatográficos pueden ser útiles para el diagnóstico rápido de gastroenteritis causadas por *Campylobacter* sp. Su sencillez y rapidez los hace especialmente útiles para su uso como test "in line" pudiendo ofrecer un resultado casi inmediato al paciente a nivel de atención primaria. Este primer resultado, complementado con los ensayos de sensibilidad frente a antimicrobianos en los casos necesarios, permite un mejor y más rápido manejo de este tipo de infecciones. Por otra parte para el estudio de *Salmonella* sería necesario desarrollar pruebas con mayor sensibilidad para poder ser útiles en este tipo de situaciones.

FINANCIACIÓN

No se ha obtenido financiación por parte de ninguna institución pública ni privada para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adedayo, O, and Kirkpatrick BD. *Campylobacter jejuni* infections: update on presentation, diagnosis, and management. *Hosp Physician* 2008; 44:9-15.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:418-2
3. Kawatsu K, Kumeda Y, Taguchi M et al. Development and Evaluation of Immunochromatographic Assay for Simple and Rapid Detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in Human Stool Specimens. *Clin Microbiol* 2008; 46: 1226-31.
4. Granato PA, Chen L, Holiday I, Rawling RA et al. Comparison of premier CAMPY enzyme immunoassay (EIA), ProSpecT *Campylobacter* EIA, and ImmunoCard STAT! CAMPY tests with culture for laboratory diagnosis of *Campylobacter* enteric infections. *J Clin Microbiol* 2010; 48:4022-7.
5. Tissari P, Rautelin H. Evaluation of an enzyme immunoassay-based stool antigen test to detect *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58:171-5.
6. Tolcin R, LaSalvia M.M, Kirkley BA et al. Evaluation of the Alexon-Trend ProSpecT *Campylobacter* Microplate Assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3853-5.
7. Bessède E, Delcamp A, Sifre E et al. 2011. New methods for detection of *Campylobacter* in stool samples in comparison to culture. *J Clin Microbiol* 2011; 49:941-4.
8. Álvarez M, Buesa J, Castillo J et al. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. 2008.
9. González-Abad MJ y Alonso-Sanz M. Incidencia y sensibilidad de *Campylobacter jejuni* en pacientes pediátricos: implicación en bacteriemia *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:92-6.
10. Bascañana P, Pena I, Picazo JJ, Velasco AC. Sensibilidad antimicrobiana de cepas hipurato-negativas de *Campylobacter* spp. y de *Helicobacter pullorum* aisladas de enfermos con diarrea. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24:213-6.

David M Arana¹
Beatriz Rojo-Bezares²
Carmen Torres^{2,3}
Juan Ignacio Alós¹

First clinical isolate in Europe of clindamycin-resistant group B *Streptococcus* mediated by the *Inu(B)* gene

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.

²Área de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, La Rioja, Spain

³Área de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño, La Rioja, Spain

ABSTRACT

We characterize the mechanisms implicated in an unusual phenotype of resistance to macrolides-lincosamides (no halos of inhibition around clindamycin and lincomycin discs, and a 15 mm halo around erythromycin disc) in a *Streptococcus agalactiae* isolate recovered in Spain. The presence of macrolide or lincosamide resistance genes [*erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(T)*, *mef(A)*, *mrs(A)*, *Inu(A)*, *Inu(B)*, *Isa(B)*, *Isa(C)* and *vga(C)*] was investigated by PCR and sequencing. The strain showed a resistant phenotype to erythromycin and clindamycin (MIC = 2 mg/L and MIC = 8 mg/L, respectively) and the presence of *Inu(B)* and *mef(A)* genes was demonstrated. Clinical microbiology laboratories should be aware of this unusual phenotype due to the association of two mechanisms mediated by *Inu(B)* and *mef(A)* genes. This constitute, to our knowledge, the first report of *Inu(B)* in *S. agalactiae* in human isolates in Europe.

Key words: nucleotidiltransferase, lincosamide resistance, macrolide resistance, clindamycin resistance, *Streptococcus agalactiae*.

Primer aislado clínico de *Streptococcus* grupo B con resistencia a clindamicina mediada por el gen *Inu(B)* en Europa

RESUMEN

Caracterizamos los mecanismos implicados en un fenotipo muy raro de resistencia a macrólidos-lincosamidas (sin halo de inhibición en los discos de clindamicina y lincomicina, y con 15 mm de halo en el disco de eritromicina; CMI de eritromicina = 2 mg/L y CMI de clindamicina = 8 mg/L) en una cepa clínica de *Streptococcus agalactiae* de España. Se investigaron los genes de resistencia a macrólidos y lincosamidas [*erm(A)*,

erm(B), *erm(C)*, *erm(T)*, *mef(A)*, *mrs(A)*, *Inu(A)*, *Inu(B)*, *Isa(B)*, *Isa(C)* and *vga(C)*] mediante PCR y secuenciación y se demostró la presencia de los genes *Inu(B)* y *mef(A)*. Los laboratorios de microbiología clínica deben ser conscientes de este fenotipo raro en el cual se asocian dos mecanismos mediados por los genes *Inu(B)* and *mef(A)*. En nuestro conocimiento, este es el primer caso de una cepa de *S. agalactiae* de humanos con el gen *Inu(B)* en Europa.

Palabras clave: nucleotidiltransferasa, resistencia a lincosamidas, resistencia a macrólidos, resistencia a clindamicina, *Streptococcus agalactiae*.

INTRODUCTION

Group B *Streptococcus* (GBS, *Streptococcus agalactiae*) is a commensal microorganism of the gastrointestinal and genitourinary tracts. In some circumstances, it is able to cause invasive infections in neonates, pregnant women, and non-pregnant adults with underlying medical conditions, such as diabetes mellitus, or immunosuppression¹. The vaginal and/or rectal colonisation in pregnant women represents an important risk factor to develop sepsis, pneumonia and meningitis in neonates. Penicillin G and ampicillin are the antibiotics of choice for intrapartum prophylaxis and treatment of invasive infections, while clindamycin is the recommended agent for patients who are allergic to beta-lactams². However, although *S. agalactiae* remains almost always susceptible to penicillins, there is a significant and rising resistance to macrolides and lincosamides³.

Two major resistance mechanisms to macrolides and lincosamides have been reported: alteration of the antibiotic target site and active drug efflux pump⁴. Ribosomal alteration is mediated by ribosomal methylases encoded by *erm(B)* and/or *erm(A)* genes. The drug efflux pump by a membrane-bound protein is encoded by the *mef(A)* gene. Expression of *erm(B)* and/or *erm(A)* confer cross-resistance to all macrolides, lincosamides, and streptogramins B (MLS_B phenotype), and this mechanism of resistance can be expressed constitutively (MLS_{Bc}) or inducibly (MLS_{Bi}), while expression of *mef(A)* confers resistance to 14- and 15-membered ring macrolides (M phenotype, erythromycin resistant but clindamycin susceptible).

Correspondence:
Juan Ignacio Alós
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.
E-mail: nachoalós@telefonica.net

A third unusual mechanism of resistance has been previously reported, mediated by lincosamide nucleotidyltransferases encoded by *Inu* genes, responsible for the enzymatic inactivation of lincosamides by a mechanism of adenylation⁵⁻⁷. Inactivation of lincosamides mediated by *Inu* genes was firstly described in *Enterococcus faecium* HM1025 strain⁸. The L-phenotype (erythromycin susceptible but clindamycin resistant) mediated by *Inu(B)* expression has been recently described in *S. agalactiae* in specific areas from Korea⁷, Latin-America⁵ and Canada⁶, while, to our knowledge, no cases have been previously reported in strains from humans in Europe.

The aim of this report is to describe the emergence in Europe of *S. agalactiae* harbouring the *Inu(B)* gene.

MATERIAL AND METHODS

S. agalactiae isolate 12/30482 was recovered from a vaginorectal exudate of a pregnant woman in a Spanish hospital (Madrid, Spain) and tested for clindamycin and erythromycin susceptibility by using disc-diffusion and epsilon test methods. Minimal inhibitory concentrations of penicillin, cefotaxime, vancomycin, erythromycin, clindamycin, tetracycline, and

levofloxacin were determined by microdilution using WIDER system, being the results interpreted according to EUCAST⁹.

DNA extraction of isolate 12/30482 was carried out by InstaGene Matrix (BioRad, Hercules, CA, USA). The presence of the genes *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(T)*, *mef(A)*, *mrs(A)*, *Inu(A)*, *Inu(B)*, *Isa(B)*, *Isa(C)*, and *vga(C)* was analysed by PCR using primers and conditions previously described (table 1). Multilocus sequence typing (MLST) was performed by PCR/sequencing¹⁰, and molecular capsular typing was developed by multiplex-PCR¹¹.

RESULTS

The *S. agalactiae* isolate 12/30482 was resistant to clindamycin and erythromycin by disc-diffusion. In order to study the resistant profile to macrolides and lincosamides, a triple disc diffusion assay with clindamycin-erythromycin-lincomycin was developed. No halos of inhibition around clindamycin and lincomycin discs were observed, while a 15 mm halo around erythromycin disc was visualized, indicating a phenotype different from the *erm*-mediated phenotypes (MLS_{Bc} or MLS_B) previously reported and suggesting that this strain had

Table 1 Primers and conditions used for detection by PCR of the resistance genes in this study.

Target	Primer 5'→3'	Annealing temperature (°C)	Amplicon size (bp)	Reference
<i>erm(A)</i>	F: TCTAAAAAGCATGTAAAAGAA	52	645	14
	R: CTTCGATAGTTTATTAATATTAG			
<i>erm(B)</i>	F: GAAAAGTACTCAACCAATA	52	639	14
	R: AGTAACGGTACTTAAATTGTTTA			
<i>erm(C)</i>	F: TCAAAACATAATATAGATAAA	52	642	14
	R: GCTAATATTGTTTAAATCGTCAAT			
<i>erm(T)</i>	F: ATGGTTCAGGGAAAGGTCA	45	550	15
	R: GCTTGATAAAATTGGTTTTTGG			
<i>mef(A)</i>	F AGTATCATAACTACTAGTGC	52	348	14
	R TTCTTCTGGTACTAAAAGTGG			
<i>mrs(A)</i>	F: GCAAATGGTGTAGGTAAGACAAC	55	399	16
	R: ATCATGTGATGTAACAAAAT			
<i>Inu(A)</i>	F: GGTGGCTGGGGGTAGATGTATTAAGTGG	57	323	17
	R: GCTTCTTTGAAATACATGGTATTTTCGATC			
<i>Inu(B)</i>	F: CCTACCTATTGTTGTGGAA	54	944	8
	R: ATAACGTTACTCTCCTATTC			
<i>Isa(B)</i>	F: TGCCGAAGCCATGTACCGTCC	55	396	18
	R: CGGTTAGACCAACCAGCCGAACG			
<i>Isa(C)</i>	F: GGCTATGTAAACCTGTATTTG	55	429	19
	R: ACTGACAATTTTCTTCCGT			
<i>vga(C)</i>	F : CCGTATGCCAGAGTGAGAT	58	671	15
	R : TGCTTGGGAACAAGTCCTTC			

a L-phenotype. MICs by WIDER system showed that this isolate was susceptible to penicillin (0.06 mg/L), cefotaxime (\leq 0.03 mg/L), vancomycin (0.5 mg/L), but resistant to clindamycin ($>$ 1 mg/L), erythromycin ($>$ 1 mg/L), tetracycline ($>$ 4 mg/L) and levofloxacin ($>$ 8 mg/L). MICs by the epsilon test were 2 mg/L for erythromycin and 8 mg/L for clindamycin.

The *S. agalactiae* isolate 12/30482 harboured the *Inu(B)* and *mef(A)* genes, being negative for the other resistance genes tested. In the case of *Inu(B)*, 95% of the gene was sequenced and compared to GenBank accession no. AJ238249. Besides, this isolate was ascribed to the sequence type 19 (ST19) and belonged to capsular type III.

DISCUSSION

Our study shows a new antibiotic resistance phenotype in GBS mediated by *Inu(B)* and *mef(A)* genes, which confers resistance to erythromycin (with halo of inhibition around the disc) and a clear resistance to lincosamides (clindamycin and lincomycin). The *Inu(B)* phenotype is identified for the first time in a human clinical isolate in Europe, since other cases have been recently published in other parts of the world⁵⁻⁷.

A recent study in Spain showed that in GBS (n=689) the rate of erythromycin and clindamycin resistance were 15.7 % and 15.8%, respectively, and that the MLS_{Bc} was the predominant phenotype (75%)¹². Interestingly, the uncommon erythromycin-susceptible and clindamycin-resistant phenotype was found in four GBS, but *Inu(B)* gene was not detected by PCR suggesting that other genes could be involved in this resistance phenotype.

In this case, we describe two mechanisms (*Inu(B)*- and *mef(A)*-mediated) in the same isolate. The presence of *Inu(B)* gene confers resistance to clindamycin, different from the constitutive and inducible *erm*-mediated phenotypes (MLS_{Bc} or MLS_{Bj}). Additionally, resistance to erythromycin was also observed, explained by the *mef(A)* gene expression which was also detected by PCR and sequencing. No other gene conferring macrolide or lincosamide resistance was detected. The association of *Inu(B)* and *mef(A)* suggest that these genes could be linked either physically or functionally in circulating *S. agalactiae* strains. Previous reports have described *mef(A)* gene associated with the carrying element mega in several strains of *S. agalactiae*, while the single *mef(A)* subclass gene has been found to be associated with the genetic element Tn1207⁶ suggesting that transformation is the main mechanism through which this resistance gene is acquired¹³. To date, it is not known if the *Inu(B)* gene in *S. agalactiae* is also located on mobile genetic elements⁷.

On the other hand, it is important to take into account that this mechanism occurs in an isolate which belongs to a capsular type III (serotype III), consistent with a previous report in which the GBS strains harbouring *Inu(B)* gene belonged to this serotype⁷. This is an important conclusion due to the possible consequences regarding changes in molecular epidemiology and transmission.

In conclusion, the emergence of *S. agalactiae* harbouring the *Inu(B)* gene in Europe is described for the first time. Nevertheless, more clinical isolates need to be detected and more studies need to be done to know how this mechanism is acquired, because *S. agalactiae* is a common commensal microorganism and could exchange genetic material with other bacteria of the human microbiota.

REFERENCES

- Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:497-513.
- Matteson KA, Lievens SP, Catanzaro B, Phipps MG. Intrapartum group B streptococci prophylaxis in patients reporting a penicillin allergy. *Obstet Gynecol* 2008; 111:356-64.
- Gygax SE, Schuyler JA, Kimmel LE, Trama JP, Mordechai E, Adelson ME. Erythromycin and clindamycin resistance in group B streptococcal clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1875-7.
- Domelier AS, van dM-M, Arnault L, Mereghetti L, Lanotte P, Rosenau A, et al. Molecular characterization of erythromycin-resistant *Streptococcus agalactiae* strains. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1227-33.
- Faccione D, Lalonardi F, Abel S, Machain M, Errecalde L, Littvik A, et al. Multiple-Clones of *Streptococcus agalactiae* harbouring *InuB* gene. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4:580-2.
- de Azavedo JC, McGavin M, Duncan C, Low DE, McGeer A. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B *Streptococcus* isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3504-8.
- Seo YS, Srinivasan U, Oh KY, Shin JH, Chae JD, Kim MY, et al. Changing molecular epidemiology of group B *Streptococcus* in Korea. *J Korean Med Sci* 2010; 25:817-23.
- Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS, Yurek DA, Farley KA, Stockman BJ, et al. A new resistance gene, *linB*, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:925-9.
- The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Break point tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013; Available from: URL: <http://www.eucast.org>
- Jones N, Bohnsack JF, Takahashi S, Oliver KA, Chan MS, Kunst F, et al. Multilocus sequence typing system for group B *Streptococcus*. *J Clin Microbiol*. 2003; 41:2530-6.
- Poyart C, Tazi A, Reglier-Poupet H, Billoet A, Tavares N, Raymond J, et al. Multiplex PCR assay for rapid and accurate capsular typing of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1985-8.
- Merino DL, Torres Sanchez MJ, Aznar MJ. Prevalence and mechanisms of erythromycin and clindamycin resistance in clinical isolates of beta-haemolytic streptococci of Lancefield groups A, B, C and G in Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:85-7.

13. Marimon JM, Valiente A, Ercibengoa M, Garcia-Arenzana JM, Perez-Trallero E. Erythromycin resistance and genetic elements carrying macrolide efflux genes in *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:5069-74.
14. Sutcliffe J, Grebe T, Tait-Kamradt A, Wondrack L. Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2562-6.
15. Fessler A, Scott C, Kadlec K, Ehrlich R, Monecke S, Schwarz S. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from cases of bovine mastitis. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:619-25.
16. Wondrack L, Massa M, Yang BV, Sutcliffe J. Clinical strain of *Staphylococcus aureus* inactivates and causes efflux of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:992-8.
17. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1062-6.
18. Gomez-Sanz E, Torres C, Lozano C, Fernandez-Perez R, Aspiroz C, Ruiz-Larrea F, et al. Detection, molecular characterization, and clonal diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 and CC97 in Spanish slaughter pigs of different age groups. *Foodborne Pathog Dis* 2010; 7:1269-77.
19. Malbruny B, Werno AM, Murdoch DR, Leclercq R, Cattoir V. Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A, and pleuromutilins due to the *Isa(C)* gene in *Streptococcus agalactiae* UCN70. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1470-4.

Jose Barberán¹
Eloy Sánchez-Haya²
Daniel del Castillo³
Francisco Sanz⁴
Bernardino Alcázar⁵
Eduardo Malmierca⁶
on behalf of the ASP
Investigator Group

Report of 38 cases of tracheobronchitis in non-immunocompromised patients with dual isolation of *Aspergillus* in lower respiratory tract samples

¹Infectious Diseases Dpt., Hospital Central de la Defensa Gomez Ulla, Madrid, Spain.

²Internal Medicine Dpt., Hospital de Donosti, San Sebastian, Spain.

³Pneumology Dpt., Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cadiz, Spain.

⁴Pneumology Dpt., Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain.

⁵Pneumology Dpt., Complejo Hospitalario de Jaen, Jaen, Spain.

⁶Internal Medicine Dpt., Hospital Infanta Sofia, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain.

ABSTRACT

Introduction. *Aspergillus* tracheobronchitis is an uncommon manifestation of *Aspergillus* infection. This study retrospectively analysed patients presenting tracheobronchitis among non-neutropenic/non-transplant adult patients with at least two valuable cultures of respiratory samples yielding *Aspergillus* spp. in Spanish hospitals.

Methods. Clinical records were retrospectively reviewed. Simple tracheobronchitis was considered when the bronchoscopy report described mucosal inflammation and mucus secretions and invasive tracheobronchitis when ulceration and pseudomembrane formation was reported. Cases were considered "proven" (histopathological confirmation) or "probable" aspergillar tracheobronchitis.

Results. A total of 38 cases of tracheobronchitis (26 simple, 12 invasive) were identified, all considered probable aspergillar tracheobronchitis. Patients were elderly (89.5% patients were ≥ 65 years), males (76.3%), presented advanced COPD (GOLD III+IV in 81.3%) and heart insufficiency (55.3%), with higher APACHE II score in those with invasive tracheobronchitis (10.17 ± 7.38 vs. 4.32 ± 4.39 , $p=0.019$). Up to 50% patients were taking steroids (accumulated doses >100 mg in 89.5% of them) and 34.2% antibiotics pre-admission. Antifungals were administered to 60.5% patients (57.7% with simple and 66.6% with invasive tracheobronchitis). Voriconazole was the most frequent antifungal (alone or in combination): 69.6% in the 23 treated patients (60.0% simple and 87.5% invasive tracheobronchitis). Mortality was 23.7% (15.4% in simple and 41.7% in invasive tracheobronchitis).

Conclusions. The results of the present study suggest that aspergillar tracheobronchitis should be considered in the differential diagnosis of non-immunocompromised patients with deteriorating chronic airway limitation.

Key words: Tracheobronchitis; aspergillosis; COPD; voriconazole; non-immunocompromised patients

Correspondence:

José Barberán

Internal Medicine/Infectious Diseases Department, Hospital Universitario Madrid Montepíncipe-Universidad CEU San Pablo.

Avda. de Montepíncipe 25, 28660 Boadilla del Monte, Madrid, Spain.

Phone no.: +34 91 7089900.

E-mail: josebarberan@telefonica.net

Análisis de 38 casos de traqueobronquitis en pacientes inmunocompetentes con doble aislamiento de *Aspergillus* en muestras de tracto respiratorio inferior

RESUMEN

Introducción. La traqueobronquitis aspergilar es una manifestación poco frecuente de la infección por *Aspergillus*. Este estudio analiza de forma retrospectiva los pacientes que presentaron traqueobronquitis entre pacientes adultos no neutropénicos y sin trasplante con al menos dos cultivos de muestras respiratorias del tracto inferior mostrando crecimiento de *Aspergillus* spp. en hospitales españoles.

Métodos. Se revisó retrospectivamente las historias clínicas y se consideró traqueobronquitis simple cuando el informe de la broncoscopia describía inflamación de la mucosa y secreción mucosa y traqueobronquitis invasiva ante la presencia de ulceraciones y pseudomembranas. Los casos se consideraron "probados" (confirmación histopatológica) o "probable traqueobronquitis aspergilar".

Resultados. Se identificó un total de 38 casos de traqueobronquitis (26 simples, 12 invasivas), todos ellos considerados probable traqueobronquitis aspergilar. Los pacientes presentaban edad avanzada (89,5% de los pacientes con ≥ 65 años), eran varones en la mayoría de casos (76,3%), y presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada (GOLD III+IV en el 81,3% de los casos) e insuficiencia cardíaca (55,3%), con una mayor puntuación en el APACHE II en aquellos pacientes con traqueobronquitis invasiva ($10,17 \pm 7,38$ vs. $4,32 \pm 4,39$, $p=0,019$). Un 50% de los pacientes recibía esteroides (con dosis acumuladas >100 mg en el 89,5% de ellos) y un 34,2% antibióticos previos al ingreso. Se administró antifúngicos al 60,5% de los pacientes (al 57,7% de aquellos con traqueobronquitis simple y al 66,6% de los pacientes con traqueobronquitis invasiva). Voriconazol fue el antifúngico más utilizado (solo o en combinación): 69,6% de los 23 pacientes tratados (60,0% de los pacientes con traqueobronquitis simple que recibieron tratamiento y 87,5% de aquellos con traqueobronquitis invasiva que fueron tratados con antifúngicos). La mortalidad fue

del 23,7% (15,4% en traqueobronquitis simple y 41,7% en traqueobronquitis invasiva).

Conclusiones. Los resultados del presente estudio sugieren que la traqueobronquitis aspergilar debe considerarse en el diagnóstico diferencial en pacientes no inmunocomprometidos con deterioro crónico de la función respiratoria.

Palabras clave: Traqueobronquitis; aspergillosis; EPOC; voriconazol; pacientes inmunocompetentes

INTRODUCTION

The risk of developing disease depends on the interplay between the organism virulence and the host ability to resist infection. *Aspergillus* tracheobronchitis is an uncommon manifestation of *Aspergillus* infection, which in this case is confined to larger airways¹. As an explanation of this location it has been suggested, although not proven, that *Aspergillus* tracheobronchitis is more common in mildly to moderate immunocompromised patients². In this sense it has also been reported in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a complication of treatment of exacerbations with broad-spectrum antibiotics and corticosteroids^{3,4}. Patients may be initially asymptomatic or present complaints of unspecific symptoms as cough, fever, dyspnoea and chest pain⁵. These facts together with an unremarkable chest radiograph (unless there is associated with bronchopneumonia and atelectasis)⁶ delay diagnosis⁷. Within the spectrum of the disease the mildest form is tracheobronchitis with mucosal inflammation and mucus secretions containing *Aspergillus*⁸, whereas in later stages ulceration and pseudomembrane formation are usually widespread⁷. Antifungal treatment is problematic as no studies have addressed this subgroup of patients specifically.

The aim of this study was to describe the subgroup of 38 patients with tracheobronchitis among a series of patients with dual isolation of *Aspergillus* from lower respiratory tract samples recently reported in Spain⁹.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective study analysing clinical records of adult patients presenting at least two valuable cultures of respiratory samples yielding *Aspergillus* spp. in 29 Spanish hospitals (the 10 most recent valuable patients in each centre) was performed⁹. Transplant recipients and patients presenting neutropenia (<1000 neutrophils/mm³), diagnosis of aspergilloma or allergic bronchopulmonary aspergillosis were excluded. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Hospital Central de la Defensa Gomez Ulla, Madrid, Spain.

Only patients with a bronchoscopy report of tracheobronchitis in clinical records were considered for the present study. Simple tracheobronchitis was considered when the bronchoscopy report described mucosal inflammation and mucus secretions and invasive tracheobronchitis when ulceration and pseudomembrane formation was observed. Cases were considered as "probable" aspergillar tracheobronchitis based on

the presence of at least two cultures of lower respiratory tract samples yielding growth of *Aspergillus* except when there was histopathological confirmation ("proven" cases). Demographic data, underlying illnesses, clinical and radiological data, laboratory data, previous treatments (corticosteroids, antibiotics, antifungals...), antifungal treatment and outcome were recorded. The age-unadjusted Charlson comorbidity index¹⁰ (age was considered in separate), the modified McCabe score (Sabadell score)¹¹, the functional classification according to the New York Heart Association (NYHA)¹² and the Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score were calculated with recorded data, as well as the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classification for COPD patients¹³.

Comparisons between proportions were performed by the χ^2 test and the Fisher's exact test, when necessary. For quantitative variables, since data did not showed normality in the Kolmogorov – Smirnov test, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, when necessary, were used. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Among the 245 patients with at least two valuable cultures of respiratory samples yielding *Aspergillus* spp. identified from October 2002 to July 2010 in 29 Spanish hospitals, 38 presented tracheobronchitis (26 simple tracheobronchitis and 12 invasive tracheobronchitis) in 16 centres. All cases were classified as probable aspergillar tracheobronchitis due to the absence of histopathological analysis. Of the 38 patients, 55.3% had been admitted in Pneumology (65.4% of those patients with simple tracheobronchitis and 33.3% of those patients with invasive tracheobronchitis, $p=0.065$), 18.4% in the ICU as initial ward (15.4% of those patients with simple tracheobronchitis and 25.0% of those with invasive tracheobronchitis, $p=0.656$), 13.2% in Internal Medicine and 13.2% in other medical wards. A total of 47.4% patients had been hospitalized within the previous three months.

Table 1 shows demographics and comorbidities of patients included in the study distributed by clinical diagnosis. Most patients were elderly (89.5% patients ≥ 65 years, 73.7% patients ≥ 70 years; 57.9% patients ≥ 75 years), males (76.3%), and presented advanced COPD (GOLD III+IV in 81.3%) and heart insufficiency (55.3%) with marked limitation or incapacity for physical activities (71.4% classes III + IV in the NYHA classification), without differences between simple and invasive tracheobronchitis. However the APACHE II score was significantly higher in invasive tracheobronchitis (10.17 ± 7.38 vs. 4.32 ± 4.39 , $p=0.019$). Most patients (71.1%) presented exacerbation of COPD with dyspnoea (73.7%), increase in secretions (71.1%), increase in oxygen requirements (68.4%) and bronchospasm (42.1%), without differences between patients with simple tracheobronchitis and those with invasive tracheobronchitis.

Imaging data (table 2) showed concomitant infiltrates in

	Total	Simple	Invasive
n	38	26	12
Age (mean ± SD)	72.2 ± 10.6	71.5 ± 12.2	73.5 ± 5.8
Males	29 (76.3)	20 (76.9)	9 (75.0)
Comorbidities^a			
COPD	34 (89.5)	23 (85.5)	11 (91.7)
Gold III + IV ^b	26 (81.3)	18 (85.7)	8 (72.7)
Heart failure	21 ^c (55.3)	15 (57.7)	6 (50.0)
Diabetes mellitus	9 (23.7)	7 (26.9)	2 (16.7)
Malignancies	7 (18.4)	4 (15.4)	3 (25.0)
Charlson (mean ± SD)	2.84 ± 2.22	2.85 ± 2.05	2.83 ± 2.66
APACHE (mean ± SD)	6.16 ± 6.07	4.32 ± 4.39	10.17 ± 7.38 ^d
NYHA (III+IV) ^e	20 (71.4)	11 (68.8)	9 (75.0)
McCabe			
Fatal >6 months	14 (36.8)	10 (38.5)	4 (33.3)
Fatal <6 months	3 (7.9)	2 (7.7)	1 (8.3)
Rapidly fatal	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
ICU admission at any time during hospital stay	11 (28.9)	7 (26.9)	4 (33.3)

^apresent in ≥10% total patients;

^bamong the 32 patients with available data (21 simple and 11 invasive)

^cincludes 9 acute heart failure and 12 congestive heart failure

^dp=0.019 vs. simple tracheobronchitis

^eamong the 28 patients with available data (16 simple and 12 invasive)

50.0% patients and pleural effusion in 15.8% patients in the radiographs performed, without cavitations, halo or air crescent signs in the CT Scan. In 18.4% patients a worsening of radiological findings was found, with significantly higher frequency in patients with invasive tracheobronchitis (45.1% vs. 7.7%, p=0.022).

Respiratory samples yielding growth of *Aspergillus* were sputum (86.8%), bronchial aspirates (10.5%) and bronchoalveolar lavage (2.6%) for the first culture, and sputum (84.2%) and bronchial aspirates (15.8%) for the second culture. *Aspergillus fumigatus* was the most frequent dual isolated species both in simple (69.2%) and invasive tracheobronchitis (75.0%).

Table 3 shows steroids and antibiotics before admission, antifungals administration after culture request and outcome by clinical entity. Up to 50% patients were taking steroids (with accumulated doses >100 mg in 89.5% of them) and 34.2% antibiotics prior to hospital admission. During hospitalization 89.5% patients received corticosteroids, with accumulated doses >100 mg in 97.1% of them and >700 mg in 50.0% of them, without statistical differences between both entities. After admission, antibiotics were administered to 89.5% pa-

tients, being quinolones (55.3%), β-lactams (36.8%) and carbapenems (31.6%) the most common antibiotics used, without differences between simple and invasive tracheobronchitis except in carbapenems that were more frequently administered in patients with invasive tracheobronchitis (58.3% vs. 19.2%, p=0.026). Antifungals were administered to 60.5% patients after culture request: 57.7% of those with simple tracheobronchitis and 66.6% of those with invasive tracheobronchitis. Voriconazole was the antifungal most frequently administered alone or in combination, with rates of 69.6% in the 23 treated patients (60.0% of simple and 87.5% of invasive tracheobronchitis).

Mortality was 23.7% in the complete series, with higher (but non-significant) mortality rates among patients presenting invasive tracheobronchitis (41.7% vs. 15.4% for simple tracheobronchitis, p=0.073).

DISCUSSION

Aspergillar tracheobronchitis has been rarely seen in immunocompetent patients^{3,14}, with very few cases as isolated disease¹⁴. In this study we describe 38 cases of probable aspergillar tracheobronchitis (12 of them invasive). Although the term "probable" denotes a relatively high degree of certainty of infection due to *Aspergillus* (recovered in at least two lower respiratory samples), the characteristics of the patients suggest that the tracheobronchitis was a superimposed infection. Local damage of the airway wall and non fungal infections may be predisposing factors for *Aspergillus* infection; the fungal infection of the tracheobronchial tree negatively contributing to the respiratory impairment of the patient. In our series the most frequent comorbidity was advanced COPD (GOLD III+IV) and, at admission, most patients (71.1%) presented exacerbation of COPD, with dyspnoea (73.7%) and infiltrates in the radiography in 50% patients. Clinical signs and radiological findings are often clouded by concurrent viral or bacterial infection in COPD patients. Moreover, it is difficult to differentiate *Aspergillus* tracheobronchitis in COPD patients and acute exacerbations caused by COPD itself. A high index of suspicion is needed for early performance of bronchoscopy since clinical and radiographic findings rarely point to aspergillar tracheobronchitis¹⁵. In fact, even in the presence of at least two respiratory cultures yielding *Aspergillus*, all cases in this series could only be classified as probable since histopathological analyses had not been requested.

It has been reported that therapy with high-dose corticosteroids with or without broad-spectrum antibiotics for as little as one to two weeks can result in aspergillosis in patients with COPD⁴. In our series, 34.2% patients received antibiotic treatment before admission and, more importantly, 50% patients were treated with corticosteroids with high accumulated doses (89.5% of them) before admission. Although there were no differences in the percentage of patients with advanced COPD, infiltrates in X-ray or heart disease (the second most frequent comorbidity present in up to 55.3% patients, with advanced classes in the NYHA classification) between

Table 2 Imaging data corresponding to patients included in the study distributed by clinical entity; [n (%)]

	Total	Simple	Invasive
No. patients with X-ray	38	26	12
Infiltrates	19 (50.0)	12 (46.2)	7 (58.3)
Nodules	3 (7.9)	3 (11.5)	0 (0.0)
Cavitations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural effusion	6 (15.8)	4 (15.4)	2 (16.7)
Worsening radiological findings	7 (18.4)	2 (7.7)	5 (41.5) ^a
No. patients with CT Scan	14 (36.8)	11 (42.3)	3 (25.2)
Infiltrates	3 (21.4)	2 (18.2)	1 (33.3)
Nodules	5 (35.7)	4 (36.4)	1 (33.3)
Cavitations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Halo sign	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Air crescent sign	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^ap=0.022 vs. simple tracheobronchitis

simple and invasive tracheobronchitis, patients with invasive tracheobronchitis presented a significantly higher APACHE II score and were more frequently treated with carbapenems (despite antibiotics and antifungals were equally administered in both groups).

A previous study concluded that invasive pulmonary aspergillosis should be excluded in hospitalized patients with COPD that develop severe pneumonia, and antifungal therapy

considered⁴. Another study indicated that *Aspergillus* tracheobronchitis should be considered in any COPD patient with worsening dyspnea and/or cough who fails to improve with empiric antimicrobial therapy since early diagnosis is essential¹⁵. In our study, although mortality was 15.4% among patients with simple tracheobronchitis, invasive tracheobronchitis presented higher mortality rates (41.7%).

There is a lack of studies in the literature specifically addressing antifungal treatment in tracheobronchitis in non-neutropenic, non-transplant patients. The present study, a descriptive analysis of cases of aspergillar tracheobronchitis found in a series of patients with dual isolation of *Aspergillus* from lower respiratory tract samples, provides a description of antifungal treatments used in daily practice. In our series only 60.5% patients were treated with antifungals, reinforcing the idea of tracheobronchitis as superimposed infection in severe COPD patients. Voriconazole alone or in combination was the most frequent antifungal used: 87.5% treated patients with invasive tracheobronchitis (vs. 12.5% with other antifungals) and 60% treated patients with simple tracheobronchitis (vs. 40% with other antifungals).

The results of the present analysis suggest that aspergillar tracheobronchitis should be considered in the differential diagnosis of non-immunocompromised patients with deteriorating chronic airway limitation in order to initiate antifungal treatment as early as possible to enhance the success treatment of the highly aggressive form (invasive tracheobronchitis) of the disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by an unrestricted grant from the Spanish Society of Chemotherapy (Sociedad Española de Quimioterapia), Madrid, Spain that has received a Medical Education Grant from Pfizer S.L.U., Madrid, Spain.

The authors are in debt with N. Mir and P. Calderón for their continuous support.

Members of the ASP Investigator Group are:

P. Ramirez (H. Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Sta. Cruz de Tenerife), C. del Valle and J.R. Maestre (H. Central de la Defensa Gomez Ulla, Madrid), F. Perez-Grimaldi (H. de Jerez, Jerez de la Frontera), J. Blanquer, M. Chanza and T. Lloret (H. General Universitario de Valencia, Valencia), I. Cuesta (Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén), V. Acha, X. Beristain (H. Virgen del Camino, Pamplona), M.L. Briones and D. Navarro (H. Clínico Universitario de Valencia, Valencia), M. Riera, L. Martin-Pena, C.

Table 3 Steroids and antibiotics before admission, antifungals administration after culture request and outcome by clinical entity [n (%)]

	Total	Simple	Invasive
n	38	26	12
Steroids intake before admission	19 (50.0)	11 (42.3)	8 (66.7)
≥20 mg/day	11 (57.9)	7 (63.6)	4 (50.0)
Accumulated dose >100 mg	17 (89.5)	11 (100)	6 (75.0)
Accumulated dose >700 mg	6 (31.6)	5 (45.5)	1 (12.5)
Antibiotic treatment before admission	13 (34.2)	9 (34.6)	4 (33.3)
Antifungal treatment after culture request	23 (60.5)	15 (57.7)	8 (66.6)
Voriconazole as monotherapy	12 (52.2)	7 (46.7)	5 (62.5)
Voriconazole + other antifungals	4 (17.4)	2 (13.3)	2 (25.0)
Total patients receiving voriconazole	16 (69.6)	9 (60.0)	7 (87.5)
Other antifungals	7 (30.4)	6 (40.0)	1 (12.5)
Mortality	9 (23.7)	4 (15.4)	5 (41.7)

Marinescu and N. Borrell (H. Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca), R. Lama and M. Cause (H. General Universitario Reina Sofia, Cordoba), S. Merlos (H. Universitario Virgen de las Nieves, Granada), P. Serra (H. Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona), F. Garcia-Perez (H. Universitario de la Princesa, Madrid), G. Fernandez-Calleja, J.R. Hernández, L. Martinez-Martinez (H. Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), M.A. Sepulveda and E. Heredero (H. Virgen de la Salud, Toledo), J.J. Granizo (Grana Datos SL, Madrid), L. Aguilar, M.J. Giménez and J. Prieto (Univ. Complutense, Madrid).

REFERENCES

1. Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, Müller NL. *Aspergillus*-related lung disease. *Can Respir J* 2005;12:377-87.
2. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:147-73.
3. Hines DW, Haber MH, Yaremko L, Britton C, McLawhon RW, Harris AA. Pseudomembranous tracheobronchitis caused by *Aspergillus*. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1408-11.
4. Muquim A, Dial S, Menzies D. Invasive aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Can Respir J* 2005;12:199-204.
5. Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE, Ruane P, Covington D, Leong SS, et al. Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17:344-52.
6. Logan PM, Müller NL. High-resolution computed tomography and pathologic findings in pulmonary aspergillosis: a pictorial essay. *Can Assoc Radiol J* 1996;47:444-52.
7. Tait RC, O'Driscoll BR, Denning DW. Unilateral wheeze caused by pseudomembranous *Aspergillus* tracheobronchitis in the immunocompromised patient. *Thorax* 1993;48:1285-7.
8. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, Ross DJ, Berry G, Lewiston NJ, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:552-6.
9. Barberan J, Alcazar B, Malmierca E, Garcia de la Llana F, Dorca J, Del Castillo D, et al. Repeated *Aspergillus* isolation in respiratory samples from non-immunocompromised patients not selected based on clinical diagnoses: colonisation or infection?. *BMC Infect Dis* 2012;12:295.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
11. Fernandez R, Baigorri F, Navarro G, Artigas A. A modified McCabe score for stratification of patients after intensive care unit discharge: the Sabadell score. *Crit Care* 2006;10:R179.
12. New York Heart Association. New York Heart Association Functional Classification [January 13th, 2012]. Available from: http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByPublicationDate/PreviousYears/Classification-of-Functional-Capacity-and-Objective-Assessment_UCM_423811_Article.jsp
13. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
14. Wu N, Huang Y, Li Q, Bai C, Huang HD, Yao XP. Isolated invasive *Aspergillus* tracheobronchitis: a clinical study of 19 cases. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:689-95.
15. Thonar B, Yoder M, Cleaves C. Not your typical chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: *Aspergillus* tracheobronchitis in a nonclassical immunocompromised host. *South Med J* 2010;103:361-5.

Ferran Llopis¹
Juan González-Castillo²
Agustín Julián-Jiménez³
Carles Ferré¹
Julio Javier Gamazo-Río⁴
Mikel Martínez⁵
y el grupo de trabajo
INFURG-SEMES*

Análisis de 1.250 episodios de infección de piel y partes blandas registrados en 49 servicios de Urgencias hospitalarios

¹Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

²Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

³Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

⁴Hospital de Galdakao, Bilbao.

⁵Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.

RESUMEN

Objetivo. Revisar la prevalencia, características clínicas, abordaje y evolución de los pacientes con infección de piel y partes blandas (IPPB) visitados en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) en España.

Método. Estudio descriptivo multicéntrico con análisis transversal en 49 SUH de pacientes con IPPB. Se analizó edad, género, comorbilidad, factores de riesgo para patógenos multirresistentes, tipo de IPPB, criterios de sepsis, microbiología, antibioticoterapia, destino y mortalidad en urgencias.

Resultados. Se documentaron 1.250 episodios (11% de las infecciones y 1,6% del total de visitas de urgencias), edad media de 52 años (56% hombres) y la comorbilidad y principales factores de riesgo de mala evolución fueron diabetes (15%), cardiopatía (12%), antibioticoterapia previa (10%) y neoplasia sólida (5%). El 81% de IPPB eran no necrosantes, 3,3% presentaron sepsis, en el 65% de enfermos no se practicó ningún estudio microbiológico y el 16% presentaba factores de riesgo de infección por bacterias grampositivas resistentes con antibioticoterapia empírica adecuada del 2,5%. El 72% fueron dados de alta a domicilio y 2 pacientes fallecieron. Al comparar las IPPB dadas de alta respecto las que ingresaron éstas últimas afectaban a pacientes mayores, con más comorbilidad y factores de riesgo de multirresistencia, sepsis y se practicaron más cultivos ($p < 0,05$).

Conclusiones. Las IPPB tienen una prevalencia del 1,6% y representan el 11% de las consultas a los SUH por infección. Un 44% de enfermos presenta comorbilidad y el 16% tiene factores de riesgo de infección por patógenos grampositivos resistentes y no se les realiza una adecuada cobertura antibiótica.

Palabras clave: Infección de piel y partes blandas, Urgencias, Infección, Celulitis, Bacterias grampositivas resistentes.

Correspondencia:
Ferran Llopis Roca
Servicio de Urgencias. Hospital Universitari de Bellvitge. Feixa Llarga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
E-mail: fllopis@bellvitgehospital.cat

Review of 1.250 episodes of skin and soft tissue infections attended at 49 hospital emergency departments

ABSTRACT

Objective. To review the prevalence, clinical characteristics, approach and outcome of patients with skin and soft tissue infections (SSTI) evaluated at the Emergency Departments (ED) in Spain.

Methods. A descriptive multicenter cross-sectional analysis in 49 ED of patients with SSTI. Data were collected for age, gender, comorbid conditions, risk factors for multiresistant pathogens, STTI type, sepsis criteria, microbiology, antibiotic treatment, destination and ED mortality.

Results. We documented 1,250 episodes (11% of all infections and 1.6% of all patients seen in ED), mean age 52 years (56% men) and the comorbidities and risk factors for major adverse outcomes were diabetes (15%), heart disease (12%), previous antibiotic therapy (10%) and solid malignancy (5%). 81% of STTI were nonnecrotizing, 3.3% had septic syndrome, in 65% of patients was not practised any microbiological study, and 16% had risk factors for infection for antibiotic-resistant gram-positive bacteria, with adequate empirical antibiotic therapy of 2.5%. 72% of patients were discharged home and 2 died. When comparing STTI discharged home respect those that were admitted, these latter were older patients with more comorbidities and risk factors for multidrug resistance, sepsis and there were more practised cultures ($p < 0.05$).

Conclusions. The SSTI have a prevalence of 1.6%, representing 11% of visits to the ED for infection. 44% of patients have comorbidity and 16% have risk factors for infection for resistant gram-positive pathogens and they were not made an appropriate antibiotic coverage.

Key-words: Skin and soft tissue infections, Emergency, Infection, Cellulitis, Antibiotic-resistant gram-positive bacteria.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los estudios publicados en las tres últimas décadas, las infecciones en España representan entre un 5% y un 17% de las visitas a los servicios de Urgencias hospitalarias (SUH)^{1,2}. El grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (INFURG-SEMES) ha publicado recientemente un estudio sobre la epidemiología de las infecciones en los SUH y su evolución en la última década³ en el que se objetiva una prevalencia global del 14,3%, lo que supone un aumento en prácticamente 4 puntos porcentuales respecto al registro realizado por el mismo grupo 13 años antes, con una prevalencia del 10,4%⁴.

Dentro de las infecciones, las respiratorias, urinarias y del área ORL suelen ser las más prevalentes^{3,4}, y las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) comparten el cuarto lugar con las infecciones gastrointestinales, mientras que en población seleccionada como la anciana pueden llegar a ser la segunda causa de infección⁵. Las IPPB representan, según las series, entre un 0,66% y un 2,5% del total de infecciones^{4,6}. El objetivo del presente trabajo es realizar un subanálisis del estudio epidemiológico de INFURG-SEMES y revisar las IPPB atendidas en los SUH, determinar cuáles son sus características clínicas, la atención dispensada en urgencias, cuál es la evolución de los enfermos y comparar las IPPB que son tributarias de alta respecto las que requieren ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, multicéntrico, prospectivo y observacional, realizado en 49 SUH del territorio español, de los procesos infecciosos atendidos los días 10 (de las 0h a las 12h) y 20 (de las 12h a las 24h) de cada mes durante 1 año (de octubre de 2010 a setiembre de 2011). De estos procesos se analizan las características clínicas y evolución de los pacientes con IPPB. La prevalencia de la infección se calculó mediante el cociente entre el número de pacientes con diagnóstico clínico de infección y el número total de visitas a los SUH durante el periodo de estudio.

Los datos analizados en los pacientes diagnosticados de IPPB fueron los siguientes: edad, género, comorbilidad (diabetes *mellitus*, cardiopatía, neoplasia y otros antecedentes de interés), factores de riesgo de patógenos multirresistentes (tratamiento inmunosupresor o antibiótico en el mes previo, portador o manipulación de sonda vesical o catéter central, ingreso hospitalario los 3 meses previos o institucionalización), tipo de IPPB (no necrosante, necrosante, infección del pie diabético o de úlceras por presión), criterios clínicos de sepsis, pruebas microbiológicas solicitadas, antibiótico prescrito en urgencias, destino del paciente y mortalidad durante su estancia en el SUH.

Se agruparon a los pacientes en función de si presentaban o no factores de riesgo de infección para bacterias grampositivas resistentes⁷ (usuarios de drogas por vía parenteral, infección por el VIH, ingreso previo, uso de dispositivos, institu-

cionalización o toma reciente de antibiótico), para valorar la prescripción antibiótica empírica frente a estos patógenos.

Desde el punto de vista estadístico, para describir las variables cualitativas utilizamos la frecuencia absoluta y relativa de cada uno de los valores de las variables, y para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar. Las comparaciones se hicieron mediante razones de prevalencia o diferencias de medias respectivamente, con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Un valor de $p < 0,05$ o cuando el IC95% de la razón de prevalencia excluyó el valor 1 o el 0 para el IC95% de la diferencia de medias se consideró estadísticamente significativo. Para el análisis comparativo del destino de las IPPB se utilizó el programa SPSS 21.0 aplicando tablas de contingencia, con la prueba *chi* cuadrado para las variables cualitativas y la *t* de student para comparar medias en las variables cuantitativas (diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de la *p* era inferior a 0,05).

El estudio epidemiológico fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación del Hospital Universitario de Basurto.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se describen 11.399 infecciones entre las 79.654 asistencias realizadas, de las que 1.250 (11%) corresponden a IPPB. La prevalencia de la infección en general en las visitas a los SUH fue del 14,3% y las IPPB representaron el 1,57%.

La tabla 1 refleja las principales características clínicas de los episodios de IPPB. La edad media de los pacientes fue de 52 años, el 56% (703) eran hombres y los principales antecedentes patológicos y factores de riesgo de multirresistencia fueron diabetes *mellitus* (15%), cardiopatía (12%), neoplasia sólida (5%), institucionalización o manipulación previa (4,4%) e historia de ingreso previo (3,8%). En prácticamente el 10% (122) de episodios constaba el consumo de antibióticos el mes previo a la visita a urgencias, y los antibióticos más frecuentemente prescritos fueron amoxicilina-clavulánico en el 61% (74) de los casos, 16% (19) cloxacilina, 11% (13) ciprofloxacino y 9% (11) tratamiento combinado con dos antibióticos. De los 1.250 casos de IPPB, el 81,4% correspondían a infecciones no necrosantes, 11,8% a infecciones necrosantes, 3,7% a enfermedad del pie diabético y 3,2% a úlceras por presión. La infección se presentó en forma de síndrome séptico en un 3,3% (41) de casos. Se practicó la toma de hemocultivos en el 6,6% (82) de casos y algún otro tipo de cultivo en hasta el 11,1% (139) y en 2 de cada 3 enfermos (65,4%, $n=818$) no se practicó ningún tipo de estudio microbiológico.

El tratamiento antibiótico prescrito y el destino final al alta pueden observarse en la tabla 2. Se prescribió tratamiento antibiótico en un 88% de enfermos, los más frecuentes los betalactámicos (67,2%) con amoxicilina-clavulánico como primera elección en un 61% (761), seguidos por fluoroquinolonas en un 8% (99) y clindamicina

Tabla 1		Características clínicas de los 1.250 episodios de IPPB.	
Características clínicas	N	(%)	
Nº pacientes	1.250	(11)	
Edad media \pm DE	51,62 \pm 21,14		
Distribución por edad:			
< 50 años	611	(48,9)	
50-69 años	320	(25,6)	
\geq 70 años	319	(25,5)	
Género			
Hombre	703	(56,2)	
Mujer	547	(43,8)	
Condiciones de comorbilidad			
Diabetes <i>mellitus</i>	188	(15)	
Cardiopatía	153	(12,2)	
Neoplasia sólida	65	(5,2)	
EPOC	60	(4,8)	
Insuficiencia renal crónica	59	(4,7)	
Hepatopatía	24	(1,9)	
Neoplasia hematológica	13	(1)	
Infección por el VIH	11	(0,9)	
Otros antecedentes no especificados	292	(23)	
Factores de riesgo de patógenos multirresistentes			
Antibiótico previo	122	(9,8)	
Institucionalización / manipulación previa	55	(4,4)	
Ingreso previo	47	(3,8)	
Inmunosupresión	38	(3)	
Sonda uretral	11	(0,9)	
Consumo de drogas por vía parenteral	6	(0,5)	
Catéter central	5	(0,4)	
Presentación como síndrome séptico	41	(3,3)	
Sepsis	24	(1,9)	
Sepsis grave	11	(0,9)	
Shock séptico	6	(0,5)	
Tipo de IPPB			
No necrosante	1.017	(81,4)	
Necrosante	147	(11,8)	
Pie diabético	46	(3,7)	
Úlceras por presión	40	(3,2)	

3,7% (46). No se prescribió ningún tratamiento antibiótico en el SUH en el 12,2% (153) de enfermos. El 16,1% (201) de pacientes presentaban factores de riesgo de infección por bacterias grampositivas resistentes, y se prescribió antibiótico empírico para esta circunstancia en el 2,5% de ellos (vancomicina 1,5% y linezolid 1%).

Tabla 2		Tratamiento antibiótico y destino de los 1.250 episodios de IPPB.	
Tratamiento antibiótico prescrito	N	(%)	
Betalactámicos	840	(67)	
Amoxicilina-clavulánico	761	(61)	
Ceftriaxona	30	(2,4)	
Amoxicilina / ampicilina	19	(1,5)	
Piperacilina-tazobactam	16	(1,3)	
Cefalosporina 2ª generación	14	(1,1)	
Ceftazidima	1	(0,1)	
Quinolonas	99	(7,9)	
Ciprofloxacino	71	(5,7)	
Levofloxacino	26	(2,1)	
Moxifloxacino	2	(0,2)	
Clindamicina	46	(3,7)	
Carbapenémico	40	(3,2)	
Ertapenem	21	(1,7)	
Imipenem	19	(1,5)	
Metronidazol	25	(2)	
Macrólido	11	(0,9)	
Aminoglicósidos	11	(0,9)	
Glucopéptido	8	(0,6)	
Linezolid	4	(0,3)	
Tigeciclina	2	(0,2)	
Sin tratamiento	153	(12)	
Destino final del paciente	N	(%)	
Alta a domicilio	901	(72)	
Ingreso en Medicina	163	(13)	
Ingreso en Cirugía	119	(9,5)	
Observación	51	(4,1)	
Unidad Corta Estancia (UCE)	11	(0,9)	
Unidad Curas Intensiva (UCI)	3	(0,2)	
Exitus	2	(0,2)	

El destino mayoritario de los enfermos fue el alta a domicilio en hasta un 72% (901), un 13% (163) ingresó en el hospital y un 9,5% (119) requirió de ingreso en cirugía. Tres pacientes ingresaron en una Unidad de Curas Intensivas (UCI) y 2 pacientes fallecieron. Hubo 62 (5%) enfermos que permanecieron inicialmente bien en observación (UO) (51) o bien en una Unidad de Corta Estancia (UCE) (11), y el destino final de todos ellos fue el siguiente: 41 alta a domicilio, 18 ingreso en el hospital, 2 cirugía, 1 ingreso en UCI y 1 enfermo falleció.

Al comparar los episodios de IPPB que fueron dados de alta (901) respecto a los que ingresaron en el hospital, independientemente del servicio (349), observamos que éstas úl-

Tabla 3 Análisis comparativo del destino de las IPPB.

	Alta (n=901)	Otros destinos ^a (n=349)	p ^b
Edad media ± DE	48,89 ± 20,48	58,51 ± 21,57	<0,001
Género, hombres n (%)	498 (55,3)	204 (58,5)	0,341
Condiciones de comorbilidad n (%)	338 (37,5)	209 (59,9)	<0,001
Diabetes mellitus	109 (12,1)	78 (22,3)	<0,001
Cardiopatía	94 (10,4)	58 (16,7)	0,004
Neoplasia sólida	33 (3,7)	32 (9,2)	<0,001
Otros antecedentes no especificados	191 (21,2)	101 (28,9)	0,005
Factores riesgo de patógenos multirresistentes n (%)			
Antibiótico previo	70 (7,8)	52 (14,9)	<0,001
Institucionalización/manipulación previa	15 (1,7)	40 (11,5)	<0,001
Ingreso previo	20 (2,2)	27 (7,7)	<0,001
Inmunosupresión	20 (2,2)	18 (5,2)	0,010
Sonda uretral	4 (0,4)	6 (1,7)	0,033
Presentación como síndrome séptico	0 (0)	41 (11,7)	<0,001
Tipo de IPPB			
No necrosante	758 (84,1)	259 (74,2)	<0,001
Necrosante	103 (11,4)	44 (12,6)	0,558
Pie diabético	22 (2,4)	24 (6,9)	0,001
Úlceras por presión	18 (2,0)	22 (6,3)	<0,001
Realización de cultivos	249 (27,6)	166 (47,6)	<0,001

^a Incluye ingreso en Medicina (n=163), Cirugía (n=119), UO (n=51), UCE (n=11), UCI (n=3) y exitus (n=2).

^b Diferencias estadísticamente significativas si p < 0,05.

timas afectaban de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$) a pacientes de mayor edad (58,51 frente a 48,89 años), con más condiciones de comorbilidad (59,9% frente a 37,5%) y factores de riesgo de mala evolución (antibiótico previo 14,9% frente a 7,8%, institucionalización / manipulación previa 11,5% frente a 1,7%, ingreso previo 7,7% frente a 2,2%, inmunosupresión 5,2% frente a 2,2% y portador de sonda uretral 1,7% vs 0,4%), se presentaban más frecuentemente como síndrome séptico (11,7% frente a 0%) y se practicaban más cultivos (47,6% frente a 27,6%) (tabla 3).

DISCUSIÓN

Presentamos la revisión de 1.250 episodios de IPPB atendidos en 49 SUH en España, lo que representa 16 de cada 1000 pacientes atendidos en los SUH durante 1 año. Hasta la fecha, existen pocos estudios epidemiológicos sobre las IPPB atendidas en los servicios de urgencias⁸. Así, recientemente Raya Cruz et al⁹ describen su experiencia con 996 episodios de IPPB que requieren ingreso en un periodo de 10 años en el Hospital de Son Llàtzer en Palma de Mallorca. En cambio, sí que encontramos en la

literatura estudios que revisan la evolución de los enfermos que ingresan en el hospital por IPPB y describen cuáles son los factores que se asocian a complicaciones durante el ingreso y la mortalidad intrahospitalaria¹⁰. Al comparar los datos con el estudio epidemiológico realizado hace una década⁴, observamos un incremento significativo de las atenciones por este modelo de infección en los SUH (5,7% frente a 11%; $p < 0,001$; razón de prevalencia 1,92; IC95% 1,83 - 2,00), lo cual podría deberse a un aumento de la prevalencia de las infecciones en el área de urgencias, el aumento de la edad media de los pacientes que atendemos, la mayor prevalencia de enfermos con neoplasia, el tratamiento inmunosupresor, las terapias biológicas o el mayor uso de dispositivos, todos ellos factores que pueden condicionar un aumento de la susceptibilidad a la infección¹¹.

Según datos de nuestro trabajo, atendiendo a las características generales de las IPPB que visitamos en urgencias, éstas suelen ser no necrosantes, mayoritariamente de adquisición comunitaria y con historia de comorbilidad añadida en prácticamente la mitad de casos. En nuestra serie, las infecciones no necrosantes suponen hasta el 81,4%, cifra similar o algo mayor a otras series en las que la celulitis o erisipela alcanzan el 67%⁹. Las comorbilidades más importantes suelen ser la diabetes e insuficiencia cardiaca, en nuestra

experiencia presentes en un 15% y 12,2% respectivamente, afectan la circulación arterial o venosa, habitualmente de las extremidades inferiores, y producen estasis venosa, afectación del drenaje linfático, isquemia e inflamación crónica, con la consiguiente alteración de la integridad cutánea y aparición de infección local^{12,13}.

La etiología de las IPPB suele ser bacteriana, clásicamente por cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp, *Streptococcus pyogenes* y en menor proporción estreptococos de los grupos B, C y G), enterobacterias y microorganismos anaerobios (*Bacteroides* del grupo fragilis y *Clostridium* spp.)¹⁴, aunque en aquellos pacientes con comorbilidad asociada pueden estar implicados microorganismos más virulentos o no habituales¹⁵, a la vez que incrementa la incidencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)¹⁶, con series que superan el 30% de incidencia dependiendo del tipo de IPPB^{8,17}. El 16% de pacientes presentaba en el SUH algún factor de riesgo de infección por bacterias grampositivas resistentes a meticilina y, sin embargo, únicamente se prescribió tratamiento antibiótico contra esta eventualidad en el 2,5% de este subgrupo. Estos datos están en consonancia con estudios previos que han demostrado la baja predicción de resistencia a

metilina en la infección estafilocócica por parte del médico de urgencias¹⁸, con inadecuación en el tratamiento empírico frente a SARM referida en la literatura y que se cifra en torno al 50-70%¹⁹. Todo ello pone de manifiesto la necesidad de aumentar la concienciación y formación en este aspecto entre los médicos de urgencias.

A pesar que el diagnóstico suele ser clínico y la búsqueda microbiológica, mediante hemocultivos o punción (el frotis de la herida resulta menos indicado), se recomienda cuando sospechamos un agente etiológico no habitual, existe toxicidad sistémica, ausencia de respuesta al tratamiento empírico inicial o en infecciones de repetición o inmunosupresión²⁰⁻²², llama la atención que el 44% de enfermos de nuestra serie presentan comorbilidad y sin embargo sólo en una tercera parte se realiza el estudio microbiológico para intentar determinar el microorganismo causal. La rentabilidad diagnóstica varía dependiendo de los estudios. Así, Raya-Cruz et al⁹ realizaron cultivo del foco cutáneo en el 41,5% de los episodios, con aislamiento de al menos un patógeno en el 86%. Esta cifra resulta más elevada en comparación con nuestro estudio, en que la práctica de cultivos fue del 33,2%. Por otra parte, el diseño de nuestro estudio no contemplaba el resultado microbiológico, únicamente si éste se practicó o no.

El tratamiento antibiótico, habitualmente empírico, va a depender, entre otras muchas variables, de si la lesión es primaria o secundaria a lesiones previas, y en aquellos casos que se asocie a necrosis (celulitis necrosante, fascitis necrosante y mionecrosis) deberemos contemplar el abordaje quirúrgico^{23,24}. Cabe reseñar que en nuestra serie no se prescribió ningún tratamiento antibiótico en hasta un 12,2% (153) de enfermos, cifra que refleja que probablemente éste se inició en otras instancias distintas al SUH, por circunstancias particulares del paciente o logísticas del centro. Por otra parte, el destino de los pacientes con IPPB dependerá de la presencia de signos y síntomas clínicos de gravedad, existencia de comorbilidad y la posibilidad de progresión de la infección²⁵. Así, deberemos considerar la necesidad de ingreso en aquellos pacientes de edad avanzada, con comorbilidad asociada como la diabetes *mellitus*, hepatopatía crónica, insuficiencia renal o tratamiento antibiótico en las 2 semanas previas¹⁰. En nuestra serie, hasta un 28% de enfermos son tributarios de ingreso.

Cuando hablamos de mortalidad, debemos diferenciar la mortalidad global de la mortalidad atribuida propiamente a la IPPB. Esta última suele ser baja en comparación con la primera y habitualmente inferior al 3%^{8,26}, en nuestra experiencia del 0,24%. Sin embargo, el índice de complicaciones de las IPPB a menudo resulta bastante elevado, con cifras de hasta un 28% en la serie de Figtree et al²⁶. Estos autores elaboran un score predictivo de mortalidad y de factores de alargamiento de la estancia hospitalaria sobre 395 episodios de celulitis / erisipelas de adquisición comunitaria que requieren hospitalización en base a la presencia de los siguientes factores asociados a mala evolución: alteración del estado mental, neutrofilia o neutropenia, regresión del área de celulitis, hipoalbuminemia o historia de fallo cardíaco congestivo.

En nuestro estudio, hasta un 5% de las IPPB atendidas en Urgencias se beneficiaron de una estancia en una UO o UCE. Estas unidades alternativas a la hospitalización convencional se han mostrado como un recurso seguro y eficaz en el tratamiento de patologías como las IPPB^{27,28}, permiten monitorizar la evolución del enfermo y la respuesta al tratamiento antibiótico parenteral durante las primeras 24-48 horas, a la espera del resultado de los estudios microbiológicos pertinentes, a la vez que descongestionan los SUH²⁹.

Aunque nuestro estudio supone una aproximación a las IPPB atendidas en los SUH en España, tiene una serie de limitaciones. En primer lugar el propio diseño del estudio, con ciertas carencias en lo que al diagnóstico y tratamiento concierne (ausencia de resultados microbiológicos o sensibilidad antibiótica), y en segundo lugar, la variabilidad interindividual en la recogida de datos de las variables cualitativas. A pesar de ello, la información recogida en el presente estudio pretende ser de utilidad para conocer cuáles son las características clínicas y evolución de los pacientes con IPPB que atendemos diariamente, ya que se trata de una infección prevalente en los SUH, que ha aumentado de manera significativa en la última década y condiciona un número importante de ingresos hospitalarios. Además, un porcentaje no despreciable de pacientes tiene factores de riesgo para infección por patógenos grampositivos resistentes y no se realiza una adecuada cobertura antibiótica de esta eventualidad, por lo que debemos aumentar la formación y concienciación entre los médicos de urgencias para la identificación y tratamiento adecuado de estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido ninguna financiación.

AGRADECIMIENTOS

*Otros miembros del grupo INFURG-SEMES: Pascual Piñera (Hospital Reina Sofía, Murcia), Josep M Guardiola, Verónica Díez (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Manel Chanovas (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa), Martín Ruíz (Hospital de Henaes, Coslada, Madrid), Francisco Javier Candel, Eric Jorge García-Lamberechts, Francisco Javier Martín (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Carlos Ibero (Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra), Manuel Moya, Esther Díaz (Hospital Puerta de Hierro, Madrid), Félix González, Carlos Herráiz de Castro (Hospital Virgen de la Luz, Cuenca), Teresa Soriano (Hospital Vall d'Hebron), Sergio Navarro (Hospital de Alzira), Ana Álvarez (Hospital Mútua de Terrassa), Pablo Marchena (Hospital Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat y Hospital Moisés Broggi de Sant Joan Despí), Zita Quintela (Hospital 12 de Octubre), Cristina Urdániz (Hospital Virgen del Camino), Nikole Velilla (Hospital de Navarra), María Sada (Hospital García Orcoyen), Julián Mozota (Hospital

Clínico Lozano Blesa), María Ángeles Leciñena (Hospital Can Misses), Elena Díaz (Hospital de San Juan), Carmen Capdepon (Hospital Los Arcos), Ramón Perales (Hospital General Albacete), Juan Sánchez (Hospital Virgen de las Nieves), Coral Suero (Hospital Clínico de Málaga), Octavio Salmerón (Hospital Fundación Alcorcón), Carmen del Arco (Hospital de La Princesa), Beatriz Valle (Hospital Severo Ochoa), Javier Oñate (Hospital de Cruces), Miguel Ortega (Hospital de Galdakao), Manuel Fernández (Hospital San Eloy), Itziar Huarte (Hospital Donosti), Alejandro Juan Masie (Hospital Alto Deba), Carmen Andonegui (Hospital Mendaro), Reyes Yagüe (Hospital Txagorritxu), Dolores Carrión (Hospital Mora d'Ebre), Salvador Sarrá (Hospital del Vendrell), Silvia Flores (Hospital Santa Tecla), Carmen Boqué (Hospital Joan XXIII), David Rodríguez (Hospital d'Amposta), Cinta Saiz (Hospital Municipal de Badalona), Luis Lapuerta (Hospital Santa Bárbara), María José Antequera (Hospital El Bierzo), María Carmen Rivas (Hospital Virgen del Castañar), Jorge García (Hospital Clínico de Salamanca), Agustín Arévalo (Hospital Virgen de la Vega), Raúl López (Hospital Río Hortega), Ana Isabel Carazo (Hospital Río Carrión), Sebastián Martínez (Hospital Virgen de la Concha), Carlos Avellaneda (Hospital de Segovia).

BIBLIOGRAFÍA

- Lloret Carbó J, Puig Puyol X, Muñoz Casadevall J. Urgencias médicas. Análisis de 18.240 pacientes atendidos en el servicio de urgencias de un hospital general en el periodo de un año. *Med Clin (Barc)* 1984; 83:135-41.
- Oliván Ballabriga AS, Agudo Pascual O, Agorreta Ruiz J, Pinillos Echevarría MA, Etxebarria Lus M, Moros Borgoñón MA, et al. La patología infecciosa en el servicio de urgencias de un hospital terciario. *Emergencias* 1998; 10: S 22-5.
- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM et al. Estudio INFURG-SEMES: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de Urgencias Hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25: 368-78.
- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. *Emergencias* 2000; 12:80-90.
- Anderson DJ, Kaye KS. Skin and soft tissue infections in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 595-613, vii.
- Kish TD, Chang MH, Fung HB. Treatment of Skin and Soft Tissue Infections in the Elderly: A Review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 485-513.
- Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 999-1005.
- Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, Espinola JA, Hooper DC, Camargo CA. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 291-8.
- Raya-Cruz M, Ferullo I, Arrizabalaga-Asenjo M, Nadal-Nadal A, Díaz-Antolín MP, Garau-Colom M, Payeras-Cifre A. Infecciones de piel y partes blandas en pacientes hospitalizados: factores epidemiológicos, microbiológicos, clínicos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(3): 152-9.
- Carratalà J, Rosón B, Fernández N, Shaw E, del Río O, Rivera A, et al. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 151-7.
- Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 931-3.
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98.
- Karppelin M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, Kere J, Huhtala H, Vuento R, et al. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: A prospective case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 729-34.
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244-69.
- Corredoira JM, Ariza J, Pallarés R, Carratalà J, Viladrich PF, Rufi G, et al. Gram-negative bacillary cellulitis in patients with hepatic cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 19-24.
- Chira S, Miller LG. *Staphylococcus aureus* is the most common identified cause of cellulitis: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2010; 138 (3): 313-7.
- Ibáñez Barceló M, Pomar Solchaga V, Castañeda S. Infecciones de partes blandas. *Med Clin (Barc)* 2009; 133:139-46.
- Kuo DC, Chasm RM, Witting MD. Emergency physician ability to predict methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *J Emerg Med* 2010; 39: 17-20.
- Shorr AF, Micek ST, Kollef MH. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med* 2008; 36: 2335-40.
- Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1907-12.
- Perl B, Gottehrer NP, Ravek D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1483-8.
- Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. *New Engl J Med* 2004; 350: 904-12.
- Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Asociación Española de Cirujanos (AEC). Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19: 378-94.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.

25. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 Suppl S1: i3-i17
26. Figtree M, Konecny P, Jennings Z, Goh C, Krilis SA, Miyakis S. Risk stratification and outcome of cellulitis admitted to hospital. *J Infect* 2010; 60: 431-9.
27. Juan A, Salazar A, Alvarez A, Perez JR, Garcia L, Corbella X. Effectiveness and safety of an emergency department short-stay unit as an alternative to standard inpatient hospitalisation. *Emerg Med J* 2006; 23: 833-7.
28. Mujal Martínez A, Solá Aznar J, Hernández Ávila M, Aragüés Flores C, Machado Sicilia ML, Oristrell Salvá J. Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias. *Emergencias* 2013; 25: 31-6.
29. Juan Pastor A. Las dificultades de organizar un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias* 2013; 25: 81-2.

María Siller-Ruiz
Noelia Calvo-García
Sara Hernández-Egido
Ana María-Blázquez
Mónica de Frutos-Serna
José Elías García-Sánchez

Epidemiología de la Enfermedad Asociada a *Clostridium difficile* (EACD) en Salamanca

Servicio de Microbiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

RESUMEN

Introducción. La infección por *Clostridium difficile* se considera la principal causa de diarrea nosocomial en países desarrollados y cada vez cobra más relevancia como agente etiológico de diarreas comunitarias, y en pacientes sin factores considerados de riesgo.

Método. En este estudio que comienza en Mayo de 2011 planteamos conocer las características de los pacientes afectados de Enfermedad Asociada a *C. difficile* en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, recogiendo sus datos en una encuesta elaborada a tal efecto. Se consideró como caso el paciente con clínica compatible y diagnóstico microbiológico positivo.

Resultados. A los 18 meses del comienzo se habían documentado 41 casos lo que supone una incidencia de 1.15 casos por 10.000 pacientes-día. Fueron pacientes hospitalizados (37) o relacionados con asistencia sanitaria (4), mujeres (54%), añosas (56%) con tratamiento antibiótico previo (80%), la mayoría presentaron diarrea tras el tercer día de ingreso, de menos de tres semanas y sin sangre. La mayoría fueron tratados solo con metronidazol (78%), un 19% con metronidazol y vancomicina asociados y el restante se resolvió sin tratamiento. Recayeron cerca de un 20% y 7 (17%) fallecieron.

Conclusiones. Las características de nuestros pacientes con Enfermedad Asociada a *C. difficile* son las mismas que reportan otros autores. Es importante la vigilancia local para conocer la endemia y vigilar las modificaciones no esperables de la incidencia. Teniendo en cuenta los cambios epidemiológicos que reporta la bibliografía, desde Microbiología debemos trabajar en estrategias que optimicen el diagnóstico de esta enfermedad.

Palabras Clave: Diarrea, *Clostridium difficile*, epidemiología

Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD) in Salamanca

ABSTRACT

Introduction. *Clostridium difficile* infection is considered a major cause of nosocomial diarrhoea in developed countries and is increasingly becoming more important as an etiologic agent of community diarrhoea, also in patients without risk factors.

Method. Beginning in May 2011, the aim of our study is to know the characteristics of patients suffering from *C. difficile* Associated Disease in Salamanca University Hospital, collecting their data in a survey conducted for this purpose. A case was defined as a patient with compatible clinical and positive microbiological diagnosis.

Results. After 18 months of study, 41 cases had been documented representing an incidence of 1.15 cases per 10,000 patient-days. Patients were hospitalized (37) or health care associated (4), females (54%), age ≥ 65 years (56%) with prior antibiotic treatment (80%), most had diarrhea after the third day of admission, less than three weeks and without blood. Most were treated with metronidazole alone (78%), 19% with metronidazole and vancomycin, and the remaining percentage was resolved without treatment. Recurrences were about 20% and 7 (17%) died.

Conclusions. The characteristics of our patients with *C. difficile* - associated disease are the same as those reported by other authors. Local surveillance is important in order to study the endemic and epidemic *C. difficile* infection. According to published epidemiological changes, we could be able to develop strategies from the Microbiology laboratories that will improve diagnosis of the disease.

Key-words: diarrhea, *Clostridium difficile*, epidemiology

Correspondencia:
Mónica de Frutos-Serna
Servicio de Microbiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Pº de San Vicente 58-182. 37007 Salamanca.
Tfno.: 923.29.11.00 ext 55376
E-mail: mdefrutosernad@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

Actualmente la infección por *Clostridium difficile* se considera la principal causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados y cada vez cobra más relevancia como agente etiológico de diarreas comunitarias¹.

Su acción patógena se produce merced a la producción por algunas cepas de toxinas A y/o B en el contexto de una alteración de la flora intestinal habitual, dando lugar a cuadros gastrointestinales que comprenden desde diarreas leves o moderadas hasta colitis pseudomembranosa, ileo y megacolon tóxico².

Esta enfermedad se asocia a grupos epidemiológicos como enfermos ingresados y añosos, y a factores de riesgo como el uso de antibióticos y de fármacos supresores de la acidez gástrica o con otras comorbilidades digestivas, neoplásicas o pulmonares^{3,4}. En los últimos años, sin embargo, se han empezado a describir casos de Enfermedad Asociada a *C. difficile* (EACD) en pacientes sin estos factores de riesgo como personas jóvenes, sin contacto con los instituciones sanitarias, mujeres embarazadas o niños^{1,3,5}. Aunque la explicación del incremento de la incidencia en este tipo de poblaciones aún es desconocida, se ha propuesto que podría explicarse por el aumento de población colonizada en la comunidad^{3,5} o porque se vaya corrigiendo el infradiagnóstico por falta de sospecha clínica sobre todo en pacientes jóvenes y en casos comunitarios⁶⁻⁸.

Debido a la creciente relevancia de este patógeno en los últimos años y al cambio en los factores implicados en su etiopatogenia, hemos realizado un estudio epidemiológico para conocer las características de los pacientes afectados en el Complejo Asistencial de Salamanca.

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo iniciado en Mayo de 2011 y evaluado en Octubre de 2012 (18 meses) en el que se han incluido todos los casos de EACD, entendiéndose como tales los pacientes mayores de 2 años con diarrea y diagnóstico microbiológico positivo.

El diagnóstico se realizó mediante inmunocromatografía C Diff Quick Check Complet de Alere[®] con confirmación de casos dudosos (glutamato deshidrogenasa positiva y toxinas negativas) mediante cultivo toxigénico.

En estos pacientes el resultado positivo se informaba telefónicamente al médico responsable, haciendo una visita al paciente para recoger, en el momento del diagnóstico una serie de datos en forma de encuesta, elaborada a tal efecto. Se realizaron todas las visitas necesarias para recabar la mayor cantidad de datos posible, y una vez transcurridos 30 días del episodio para valorar la evolución del paciente.

De todos ellos revisamos las historias clínicas y completamos un cuestionario con datos epidemiológicos como el sexo, la edad, el uso previo de antibióticos (hasta en los 30 días pre-

vios) y si tenían prescritos antineoplásicos, antiácidos o enemas; antecedente durante el ingreso de cirugía, neoplasias y la duración de la diarrea hasta el diagnóstico así como la presencia de recidivas/reinfecciones. También la presencia de fiebre como temperatura objetivada por encima de 38°C, leucocitosis (valorando como tal una cifra superior a 15.000/mL), el valor de creatinina en sangre y en los que se solicitaron pruebas de imagen si tenían algún hallazgo compatible con EACD.

Para definir el origen de la enfermedad utilizamos la clasificación que propone el Grupo Europeo de Estudio de *Clostridium difficile*⁷, considerando el episodio como nosocomial cuando se trata de un paciente que llevase ingresado al menos dos días o hubiese transcurrido menos de cuatro semanas desde su alta hospitalaria, comunitario cuando no existiese contacto con institución sanitaria en las doce semanas previas al diagnóstico, y asociados a cuidados sanitarios cuando sin haber ingreso previo el paciente hubiese mantenido contacto con alguna institución socio sanitaria.

Las recurrencias se consideraron cuando transcurridos al menos 10 días del primer diagnóstico, y con el cuadro clínico resuelto, volvían a darse la presencia de diarrea y el diagnóstico microbiológico positivo.

RESULTADOS

Durante el período de estudio documentamos 41 casos de EACD, lo que supone una incidencia en nuestra institución de 1.15 casos por 10.000 pacientes-día.

Todos los casos correspondieron a un origen nosocomial (37) o relacionados con los cuidados sanitarios (4), de estos últimos 3 venían de residencias geriátricas, y el cuarto caso asociado a cuidados sanitarios acudía al hospital de día. El resto de los pacientes en el momento del diagnóstico estaban ingresados en el hospital con una estancia mínima de tres días.

Los casos diagnosticados fueron más mujeres (54%) mayores de 65 años (56%). Cerca de la mitad de los casos (46,34%) tenían un proceso neoplásico intercurrente y en el mismo porcentaje antecedente de cirugía previa durante el mismo ingreso.

El 80,49% de los pacientes del estudio tomaron algún antibiótico en el mes previo al diagnóstico, destacando que el 31,71% de los casos tomaron penicilinas con o sin inhibidores de β -lactamasas, el 26,83% cefalosporinas y el 21,95% quinolonas; también se encontraron entre los antecedentes previos la prescripción de gluco péptidos, macrólidos, cotrimoxazol y fosfomicina, todos ellos en menor proporción. En el casi 20% restante no existió antecedente de ingesta de antibióticos.

Casi un 66% de nuestros casos tenían pautados antiácidos, considerados globalmente inhibidores de la bomba de protones y antiH₂. Casi un 30% estaban en tratamiento quimioterápico en el momento del diagnóstico.

La duración de la diarrea en la mayoría de los pacientes fue menor de 3 semanas (90,24%), la mayoría sin sangre (87%).

Con respecto a datos clínicos asociados a gravedad del cuadro clínico^{3,8,9}, cerca del 20% presentaron fiebre, cerca del 35% presentaron en el momento del diagnóstico una leucocitosis mayor de $15 \times 10^9/L$ y entorno a un 7% presentaron unos valores de creatinina sérica mayor de 1,5 veces su valor basal.

En 8 (19,51%) de ellos hubo recurrencias, entendiéndose como tal la reaparición del cuadro clínico con confirmación microbiológica.

Del total de los pacientes, 32 (78,25%) fueron tratados con metronidazol oral de 10 a 14 días; 8 de los pacientes (19,51%) fueron tratados con metronidazol oral más vancomicina oral y uno de ellos no fue tratado ya que en el momento del diagnóstico ya no tenía clínica gastrointestinal.

En cuanto al tratamiento de las recidivas, pudimos recabar información de 6 de los 8 pacientes que la sufrieron, 2 de ellos fueron tratados en la primoinfección con metronidazol y vancomicina y tras la recidiva se les trató con estos mismos antibióticos alargando la pauta administrada. Otros dos pacientes fueron tratados con metronidazol en monoterapia en el primer episodio y en la recidiva se les añadió vancomicina. Solo hubo un paciente que tras la recidiva continuó con el metronidazol y un último paciente no recibió ningún tratamiento en la primoinfección y una vez que se le diagnóstico la recidiva se le pautó metronidazol.

En cuanto a la evolución de los pacientes, a los treinta días se encontraban asintomáticos 34 de ellos (82,9%), los otros 7 fallecieron, en cuatro de ellos la causa de la muerte se debió a su neoplasia de base, en el resto intercurrieron varias causas y es posible que la infección por *Clostridium difficile* fuera una de ellas.

Todos estos datos de las encuestas de los pacientes se presentan en la tabla 1.

DISCUSIÓN

Ante el creciente aumento de interés por la EACD, teniendo en cuenta la importancia de la vigilancia local para conocer la epidemia y vigilar las modificaciones no esperables de la incidencia de esta enfermedad^{3,10} en nuestra institución nos planteamos realizar este estudio.

Somos conscientes de que presenta varias limitaciones, la primera que se trata de una muestra pequeña y por ello quizá poco representativa de la realidad del problema, la continuidad de este trabajo clarificará este punto; otra limitación es que el diagnóstico microbiológico en nuestro laboratorio se realiza a demanda, lo cual ocasiona que la posibilidad de diagnóstico esté en relación con la sospecha clínica, la tercera limitación es la vigilancia microbiológica que se realiza en nuestra institución a los enfermos ingresados en el Servicio de Hematología, aun cuando no se constata un mayor número de casos en este Servicio.

La evaluación del estudio a los 18 meses del comienzo ofrece una tasa de incidencia de 1,15 casos/10.000 hospita-

Tabla 1 Resultados de las encuestas respecto a los datos recabados

Característica	Nº/Total (%)
Mujeres	22/41 (53,66%)
≥ 65 años	23/41 (56,1%)
Asociación epidemiológica:	
Hospitalizados	37/41 (90,25%)
Asociado a cuidados sanitarios	4/41 (9,7%)
Asociado a la comunidad	0/41 (0%)
Uso de antibiótico previo:	
Penicilinas con o sin inhibidores de β-lactamasas	13/41 (31,71%)
Cefalosporinas	11/41 (26,83%)
Carbapenem	7/41 (17,1%)
Aminoglucósidos	2/41 (4,8%)
Quinolonas	9/41 (21,95%)
Glucopéptidos	2/41 (4,8%)
Macrólidos	3/41 (7,32%)
Cotrimoxazol	3/41 (7,32%)
Fosfomicina	2/41 (4,8%)
Duración de la diarrea:	
< 1 semana	18/41 (43,90%)
1-3 semanas	19/41 (46,34%)
> 3 semanas	4/41 (9,76%)
Presencia de sangre en heces:	
Cirugías previas	19/41 (46,34%)
Neoplasias	19/41 (46,34%)
Otros tratamientos:	
Antiácidos	27/41 (65,85%)
Quimioterápicos	12/41 (29,27%)
Enemas	2/41 (4,8%)
Recidivas	8/41 (19,51%)
Fiebre	8/41 (19,51%)
Leucocitosis > $15 \times 10^9/L$	15/41 (36,58%)
Creatinina > 1,5 veces el nivel basal	7/41 (7,32%)
Diagnóstico por imagen:	
Hallazgos compatibles	5/41 (12,20%)
Tratamiento:	
Metronidazol	32/41 (78,25%)
Metronidazol + vancomicina	8/41 (19,51%)
Sin tratamiento	1/41 (2,44%)

lizaciones-día, más baja que las reportadas por los grupos de vigilancia tanto en Europa¹⁰ como en los EEUU³, en los que las cifras se sitúan por encima de 4/10.000 pacientes-día.

El no encontrar ningún caso en pacientes no relacionados con la asistencia sanitaria, cuando la incidencia de casos comunitarios en Europa es del 14%⁹ y a nivel mundial puede estar entre el 20 y 27% del total⁸, puede deberse a la menor sospecha clínica en este tipo de pacientes que tienen menos factores de riesgo.

Nuestra tasa de incidencia y la ausencia de casos comunitarios pueden estar condicionadas, al menos en parte, en el hecho de que el diagnóstico microbiológico se realiza a petición del clínico. De hecho, según datos no publicados pero comunicados en el último congreso nacional de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), cuando hemos realizado diagnóstico microbiológico a todas las muestras organolépticamente compatibles, encontramos un 40% más de diagnósticos positivos, la mitad de ellos comunitarios; estos resultados no son concluyentes porque corresponden solo a 100 muestras, que es un volumen muy pequeño, pero sí suponen una llamada de atención a nuestra sistemática de trabajo en el laboratorio, apoyando las tesis planteadas por otros autores⁶.

El perfil epidemiológico de los pacientes diagnosticados de EACD en nuestra institución corresponde con los datos reportados por otros autores, tanto en Europa⁹ como en EEUU³ correspondiendo a pacientes ancianos hospitalizados, con comorbilidades y uso reciente de antibióticos^{1,3,10}, la explicación puede estar como proponen Basetti et al¹¹ en relación con una respuesta de IgG deficiente del huésped a la colonización que se produce en el segundo o tercer día tras la hospitalización que es precisamente el momento en el que fueron diagnosticados la mayoría de los pacientes que presentamos.

El hecho de que casi la totalidad de los pacientes hayan estado sometidos a antibioterapia previa al diagnóstico coincide con lo publicado por distintos autores al respecto^{1,3,6,8,10}, coinciden también los grupos de antibióticos implicados, con significativa presencia de cefalosporinas, encontramos antecedente de tratamiento con quinolonas en muchos casos y ausencia de tratamientos con clindamicina, que pueda explicarse simplemente por el pequeño número de casos. El que sean mayoritariamente cefalosporinas, penicilinas con o sin inhibidores y quinolonas los antibióticos encontrados puede deberse también a que son los grupos antibióticos más prescritos en clínica.

Encontramos un alto porcentaje de pacientes en tratamiento antiácido en el momento del diagnóstico, dato que coincide con lo encontrado por otros autores, por ejemplo Kuntz et al⁷, que publica un estudio de casos y controles, encontrando que en un 85 % de estos tratamientos concurría la administración de antibióticos siendo difícil, por tanto, hacer una valoración adecuada del riesgo asociado.

El 46, 34% de los pacientes habían tenido cirugías previas y este mismo porcentaje de pacientes habían sido diagnosticados de distintas neoplasias, es importante comentar que de estos, al 29, 27% se les estaba administrando algún antineoplá-

sico cuando sufrieron la EACD los que explicaría la destrucción de la microbiota habitual del intestino y la colonización por el *C. difficile*.

El porcentaje de recurrencias coincide con lo hallado en la literatura ya que estudios realizados en Europa describen recurrencias entre un 18-25% de los casos⁹⁻¹¹.

Es un estudio pequeño en un contexto de baja incidencia que carece de potencia para sacar conclusiones firmes, sin embargo es una primera aproximación al perfil de paciente afectados en nuestra institución y pone de manifiesto las debilidades diagnósticas en nuestro caso, que tienen que ver, con los posibles casos de origen comunitario y con pacientes que no presenten factores considerados de riesgo, siempre en pacientes con clínica compatible.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, ni este trabajo ha recibido ningún tipo de financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:529-49.
2. Voth DE, Ballart JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:247-63.
3. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431-55.
4. Calvo Sánchez N, Siller Ruiz M, Asensio Calle L, Blázquez de Castro AM, Frutos Serna M, García Sánchez JE. Epidemiología de la Enfermedad Asociada a *Clostridium difficile* en el hospital de Salamanca. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (Espec Cong 1): 59-60.
5. Roupael NG, O'Donnell JA, Bhatnagar J, Lewis F, Polgreen PM, Beekmann S et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an emerging threat to pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:635.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.01.062.
6. Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, et al. Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E204-13.
7. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA and Polgreen PM. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study. *BMC Infect Dis* 2011; 11:194. doi: 10.1186/1471-2334-11-194.
8. Cecil JA. *Clostridium difficile*: Changing epidemiology, treatment and infection prevention measures. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:612-9.

9. Wenisch JM, Schmid D, Kuo HW, Simons E, Alleberger F, Michi V, et al. Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: determinants for severe disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1923-30.
10. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377:63-73.
11. Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M. Epidemiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10:1405-23.

Carta al Director

Regino Rodríguez-Alvarez¹
Josune Goikoetxea¹
Mirian García¹
Ysa Figueras²
Luis Hernández³
Miguel Montejo¹

Infecciones endovasculares por *Campylobacter*: a propósito de dos casos

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

²Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

Sr. Editor: el género *Campylobacter* está formado por bacterias gramnegativas, las cuales son comensales frecuentes en el tracto gastrointestinal de los animales, especialmente aves de corral. En humanos, la mayoría de las infecciones ocurren como consecuencia del consumo de alimentos o agua contaminados. También puede transmitirse por el contacto directo con animales¹. La enteritis aguda clínicamente indistinguible de la causada por otros microorganismos, es la forma más frecuente de presentación de *Campylobacter jejuni*, y aunque se ha asociado con el síndrome de Guillain-Barre y el síndrome urémico hemolítico, las manifestaciones extra intestinales son infrecuentes²⁻⁵. *Campylobacter fetus* puede causar cuadros de enteritis, pero con mayor frecuencia produce complicaciones extra intestinales en pacientes inmunodeprimidos que pueden incluir celulitis, artritis séptica, meningitis, aborto séptico, colecistitis, pancreatitis, hepatitis, tromboflebitis espontánea, peritonitis séptica, neumonía, absceso pulmonar o empiema. *C. fetus* tiene además predilección por la localización vascular y así están recogidos casos de endocarditis, pericarditis, aneurisma micótico y de aorta abdominal y tromboflebitis⁶⁻¹⁵. Recogemos dos pacientes que presentaron infección intravascular causada por *Campylobacter*, uno con pericarditis por *C. jejuni* y el otro aneurisma de aorta abdominal en un paciente inmunocompetente producido por *C. fetus*.

Caso 1: Mujer de 67 años, con antecedentes de enfermedad mixomatosa con prolapso mitral e insuficiencia mitral severa que requirió prótesis mitral y marcapasos VVI en mayo del 2001. Ingresó en julio de ese mismo año por cuadro de un mes de evolución de dolores torácicos atípicos y malestar general. No refería fiebre ni diarrea. El examen físico mostró una paciente eupneica con hipo ventilación en ambas bases. El electrocardiograma presentaba un ritmo de marcapasos y la analítica de sangre fue normal excepto moderada anemia normocítica y transaminasas hepáticas ligeramente elevadas. En

la radiografía de tórax se objetivó moderado derrame pleural izquierdo. El Ecocardiograma transtorácico (ETT) y transesofágico (ETE) pusieron de manifiesto la presencia de derrame pericárdico severo envolvente de 5,2 cm lateral, 1,4 cm anterior y 3 cm posterior, sin compresión de las cavidades cardíacas (figura 1). Practicada pericardiocentesis, tanto en el líquido pericárdico como así mismo en tres hemocultivos se obtuvo crecimiento de *C. jejuni*. El paciente recibió tratamiento con eritromicina durante 4 semanas (iv las 2 primeras) con evolución favorable. En un ETT de control se observó una reducción significativa del derrame pericárdico. Doce años después se encuentra bien.

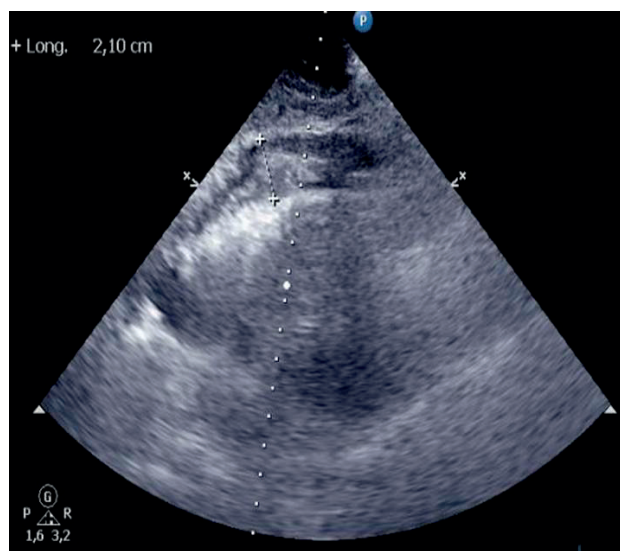


Figura 1 | Derrame pericárdico

Caso 2: Varón de 55 años, con residencia en entorno rural, fumador de 20 cigarrillos/día y bebedor moderado. Acudió al hospital por cuadro de 48 horas de dolor lumbar, malestar general y fiebre de 38°C con tiritona. El examen físico fue normal excepto la presencia de un abdomen blando, doloroso a la palpación profunda en FID y flanco derecho sin peritonismo. En

Correspondencia:
Miguel Montejo.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Cruces. Plaza Cruces S/N, 48903 Barakaldo. Bizkaia. España.
Teléfono: 946 006 000-2330
E-mail: josemiguel.montejobaranda@osakidetza.net.

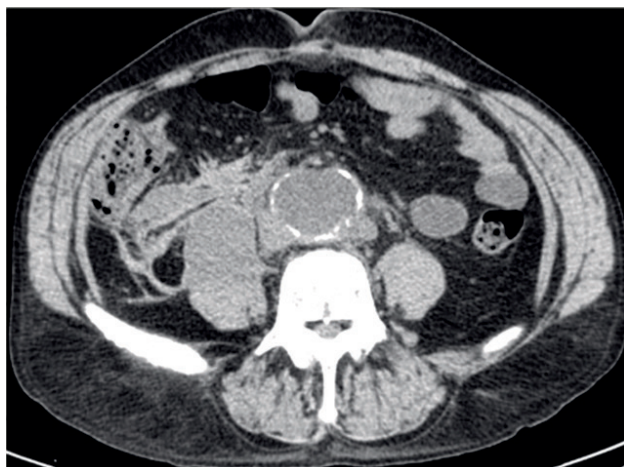


Figura 2 | Aneurisma aorta

la analítica destacaba leucocitos 15.900 mm^3 con 79 % neutrófilos y PCR 32.6 mg/dL . El electrocardiograma y la radiografía de tórax no mostraban alteraciones. En la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen se apreció a nivel de aorta abdominal un aneurisma de 6 cm con cambios inflamatorios-infecciosos periaórtico (figura 2). Se inició tratamiento con rifampicina, gentamicina y doxiciclina y se le ingresó en la UCI. El paciente persistió con fiebre y dolor abdominal y las 6 horas se añadieron signos de inestabilidad hemodinámica requiriendo drogas vasoactivas. Se valora por cirugía vascular, ante la sospecha de la rotura del aneurisma, el paciente fue intervenido de forma urgente, confirmando la sospecha clínica y realizándose by pass axilo-femoral. A las 48 horas se obtuvo crecimiento de *C. fetus* en las muestras del hematoma del aneurisma y en tres hemocultivos. En el posoperatorio recibió tratamiento con meropenem durante 2 semanas y posteriormente fue dado de alta a su domicilio con ciprofloxacino oral durante otras dos semanas. Dos años después se encuentra asintomático.

En la mayoría de los casos de infección por *C. jejuni* se trata de pacientes previamente sanos que se recuperan rápidamente a diferencia de lo que ocurre en pacientes infectados por *C. fetus* que generalmente ocurre en pacientes inmunodeprimidos con alcoholismo crónico, diabetes, hepatopatía, edad avanzada o neoplasias¹⁶⁻²⁰. En la infección por *C. jejuni*, la manifestación clínica más frecuente es la diarrea aguda. La diarrea puede variar en gravedad desde leve a grave con rectorragia importante y los síntomas suelen durar entre 1-7 días. En menos del 1% de los pacientes con infección por *C. jejuni* se desarrolla bacteriemia. En pacientes con déficit en inmunoglobulinas se han recogido casos de infecciones recurrentes por *C. jejuni*. No son raras las complicaciones extra intestinales como celulitis, hepatitis, miopericarditis, nefritis, síndrome hemolítico urémico y nefropatía IgA. El síndrome de Guillen-Barré (SGB) se considera una consecuencia infrecuente de la infección por *C. jejuni*, de tal forma que hasta el 20-50% de los casos de SGB ocurren después de infecciones por este microorganismo^{3,4}. Las

infecciones por *C. fetus* presentan características epidemiológicas y clínicas diferentes al *C. jejuni*. Generalmente causa menos diarrea, aunque puede producir molestias abdominales inespecíficas o diarrea intermitente. *C. fetus* tiene una predilección especial por la localización vascular y así se ha relacionado con endocarditis, pericarditis, tromboflebitis y aneurismas de la aorta abdominal^{10,11,13-15,21}. A nivel del SNC se han descrito complicaciones por *C. fetus* en neonatos y en adultos siendo la meningoencefalitis la más común en adultos. En mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre se han observado casos de neumonitis y bacteriemia asociándose con muerte de los niños en partos prematuros a pesar de recibir tratamiento antimicrobiano^{22,23,27}. Además, se han descrito un amplio abanico de complicaciones por *C. fetus* como celulitis, artritis séptica, peritonitis espontánea, colecistitis absceso de pulmón, salpingitis, infección del tracto urinario y osteomielitis. Una bacteriemia persistente nos debe alertar para descartar exista una hipogammaglobulinemia^{24-26,28}. En los pacientes con diarrea la administración de líquidos constituye la base del tratamiento. Frente a *C. jejuni*, diversos antimicrobianos como eritromicina, azitromicina, tetraciclinas, quinolonas, aminoglicosidos poseen actividad *in vitro*. Los pacientes con infecciones sistémicas producidas por *C. fetus* deben recibir terapia antimicrobiana parenteral pero no se recomienda el uso de eritromicina. En las complicaciones endovasculares causadas por *C. fetus* la ampicilina se considera la droga de elección aconsejándose administrar por lo menos durante 4 semanas²⁹. Se consideran alternativas la gentamicina, meropenem o imipenem. Los datos sobre la mortalidad por bacteriemia son limitados y contradictorios; algunos autores lo sitúan en torno al 4% y en otros trabajos la mortalidad en pacientes inmunodeprimidos por bacteriemia por *C. fetus* alcanza el 28%¹¹. En estos casos es muy importante el inicio precoz del tratamiento antibiótico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni fuentes de financiación.

BIBLIOGRAFIA

1. Gorkiewicz G, Feierl G, Zechner R, Zechner EL. Transmission of *Campylobacter hyointestinalis* from a pig to a human. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2601-5.
2. Blaser MJ. Epidemiologic and clinical features of *Campylobacter jejuni* infections. *J Infect Dis* 1997; 176:S103-5.
3. Tam CC, Rodrigues LC, Petersen I, Islam A, Hayward A, O'Brien SJ. Incidence of Guillain-Barré syndrome among patients with *Campylobacter* infection: a general practice research database study. *J Infect Dis* 2006; 194:95-7.
4. McCarthy N, Giesecke J. Incidence of Guillain-Barré syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Am J Epidemiol* 2001; 153:610-4
5. Feodoroff B, Lauhio A, Ellström P, Rautelin H. A Nationwide Study of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Bactere-

- mia in Finland Over a 10-Year Period, 1998–2007, With Special Reference to Clinical Characteristics and Antimicrobial Susceptibility. *Clin Infect Dis* 2011; 53:e99–e106
6. Ledina D, Ivić I, Karanović J, Karanović N, Kuzmičić N, Ledina D et al. *Campylobacter* fetus infection presenting with bacteremia and cellulitis in a 72-year-old man with an implanted pacemaker: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 414.
 7. La Scola B, Chambourlier S and Bouillot P. *Campylobacter* fetus ssp. fetus brain abscess. *J. Infect* 1988; 37:309–10.
 8. Targan SR, Chow AW, and Guza LB. *Campylobacter* fetus associated with pulmonary abscess and empyema. *Chest* 1977; 71:105–8.
 9. Yamashita K, Aoki Y, and Hiroshima K. Pyogenic vertebral osteomyelitis caused by *Campylobacter* fetus subspecies fetus: a case report. *Spine* 1999; 24:582–4.
 10. Haruyama A, Toyoda S, Kikuchi M, Arikawa T, Inami S, Otani N, et al. *Campylobacter* fetus as Cause of Prosthetic Valve Endocarditis. *Tex Heart Inst J* 2011; 38: 584–7.
 11. Gazonne L, Legrand P, Renaud B, Bourra B, Taillandier E, Brun-Buisson C et al. *Campylobacter* fetus bloodstream infection: risk factors and clinical features. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:185–9.
 12. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hirotani A, Hashimoto H, Kitada S, et al. Infective tricuspid valve endocarditis with pulmonary emboli caused by *Campylobacter* fetus after tooth extraction. *Intern Med* 2005; 44:1055–9.
 13. Rojo P, Cid M, Latorre M, Alvarez M, Cisterna R. Pericarditis caused by *Campylobacter* fetus fetus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8:593–5.
 14. Ozaki M, Murase T, Park JW, Aoki M, Kawato M. *Campylobacter* fetus bacteremia and thrombophlebitis in a patient with Waldenström's macroglobulinemia]. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73:86–9.
 15. Shiferson A, Ascher E, Hingorani A, Puggioni A, Marks N, Tran V et al. Bilateral internal iliac artery aneurysm infected with *Campylobacter* fetus. *Vascular* 2009; 17:226–9.
 16. Monno R, Rendina M, Ceci G, Rizzo C, Luzzi I, Francavilla A et al. *Campylobacter* fetus bacteremia in an immunocompromised patient: case report and review of the literature. *New Microbiol* 2004; 27:281–5.
 17. Ichiyama S, Hirai S, Minami T, Nishiyama Y, Shimizu S, Shimokata K et al. *Campylobacter* fetus subspecies fetus cellulitis associated with bacteremia in debilitated hosts. *Clin Infect Dis* 1998; 27:252–5.
 18. Hadano Y, Iwata H. An unusual cause of spontaneous bacterial peritonitis due to *Campylobacter* fetus with alcoholic liver cirrhosis. *BMJ Case Reports* 2013; doi:10.1136/bcr-2012-008406
 19. Fica CA, Illanes RV, Sakurada ZA, Vidal CM, Valenzuela M ME. Bacteraemia due to *Campylobacter* fetus in an immune suppressed patient. *Rev Chil Infectol* 2006; 23:336–9.
 20. Chuman Y, Takata T, Sameshima H, Takeuchi S, Takatsuka Y, Makino T et al. *Campylobacter* fetus bacteremia in a patient with adult T cell leukemia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1497–8.
 21. Maeda H, Umezawa H, Goshima M, Hattori T, Nakamura T, Umeda T et al. Primary infected abdominal aortic aneurysm: surgical procedures, early mortality rates, and a survey of the prevalence of infectious organisms over a 30-year period. *Surg Today* 2011; 41:346–51.
 22. Viejo G, Gomez B, De Miguel D, Del Valle A, Otero L, De La Iglesia P. *Campylobacter* fetus subspecies fetus bacteremia associated with chorioamnionitis and intact fetal membranes. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:126–7.
 23. Eden AH. Perinatal mortality caused by *Vibrio* fetus: review and analysis. *J Pediatr* 1966; 68:297.
 24. Van der Meer JW, Mouton RP, Daha MR, Schuurman RK. *Campylobacter* jejuni bacteraemia as a cause of recurrent fever in a patient with hypogammaglobulinaemia. *J Infect* 1986; 12:235–9.
 25. Van der Meer JW, Zegers BJ. Agammaglobulinaemia. *Neth J Med*. 1994; 45:250–6.
 26. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW et al. X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:193–202.
 27. Premature labor and neonatal sepsis caused by *Campylobacter* fetus, subsp. fetus – Ontario. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33:483–4.
 28. Wyatt RA, Younoszai K, S Anuras, Myers MG. *Campylobacter* fetus septicemia y la hepatitis en un niño con agammaglobulinemia. *J Pediatr* 1977; 91:441–2.
 29. Treanblay C & Gaudreau C. Antimicrobial susceptibility testing of 59 strains of *Campylobacter* fetus subsp fetus. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1847–9.

Carta al Director

Hanan Zarrif¹
Ricardo Navarro-Navarro²
Margarita Bolaños-Rivero¹
Elena Pisos-Álamo³

Espondilodiscitis por *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (grupo G)

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

²Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

³Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Sr. Editor: la espondilodiscitis infecciosa (EI) es una infección del disco intervertebral y de las vértebras adyacentes, que puede extenderse a zonas vecinas (paravertebral, prevertebral, espacio epidural, subdural, mediastino, subfrénico o psoas). Su localización más habitual es la región lumbar (45-50%) y la torácica (35%)¹. Describimos un caso de etiología infrecuente.

Mujer de 64 años de edad que hace 4 meses acude a la Consulta de Patología de Columna Vertebral con un cuadro de lumbalgia intensa invalidante en reposo que no le permite deambular (requiere el uso de bastón). La paciente no refiere antecedente traumático reciente, ni cirugías previas. Tampoco relata otros antecedentes de interés. El cuadro comienza de manera insidiosa como dolor en zona lumbar izquierda de un mes de evolución. Acude en repetidas ocasiones a urgencias, siendo diagnosticada de lumbalgia aguda y tratada sin éxito con múltiples antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos débiles. En ningún momento presenta fiebre ni síndrome constitucional. Los síntomas van agravándose y el dolor se extiende a toda la zona lumbar hasta que finalmente acude a la consulta. En la imagen radiológica se observa una lesión en L2-L3 sugestiva de un proceso patológico infeccioso o tumoral. Se comienza tratamiento con corsé rígido con mejoría moderada de los síntomas. En la resonancia magnética nuclear (RNM) se observa una imagen patológica en cuerpos vertebrales L2 y L3, con el disco respetado. En la gammagrafía se observa una lesión compatible con espondilodiscitis L2-L3, por lo que ingresa para biopsia ósea de manera ambulatoria. En ese momento la analítica presentaba: leucocitos $5,10 \times 10^3/\text{ul}$; hemoglobina 9,3 g/dl (12-16); hematócrito 27,9% (36-46). La bioquímica era normal, salvo sideremia 19 ug/dl (60-150); la proteína C reactiva (PCR) 1,56 mg/dl (0-0,50) y velocidad de sedimentación globular (VSG) 45 mm (4-19).

En todas las muestras enviadas a Microbiología se aisló

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (grupo G) (SDSE). Los hemocultivos y el cultivo de micobacterias fueron negativos. El examen anatomopatológico reveló la presencia de tejido óseo con fibrosis e inflamación crónica del platillo vertebral superior L3.

Tras el aislamiento del SDSE comienza con tratamiento antibiótico con levofloxacino, que se suspende tras 4 semanas por una sospecha de reacción alérgica con edema facial, sustituyéndolo por clindamicina 450 mg cada 8 horas y rifampicina 600 mg cada 24 horas, cumpliendo en total 3 meses y medio de tratamiento, junto con el corsé inmovilizador. Tras comenzar con el antibiótico presenta una remisión del dolor sustancial que va cediendo por completo hasta finalizar el tratamiento. En este punto la gammagrafía confirma la curación y también radiológicamente se observa la fusión intersomática L2-L3 tras la curación de la espondilodiscitis. Actualmente la paciente desarrolla una vida plenamente normal con leves restricciones en cuanto a sobrecargar la columna lumbar en exceso.

La espondilodiscitis o osteomielitis vertebral es una infección poco frecuente, de diagnóstico tardío por su escasa sintomatología y curso subagudo, que puede confundir con otras entidades como artrosis, osteoporosis y neoplasias metastásicas. Su incidencia anual oscila entre 0.5 y 2.5 casos por 100.000 habitantes, y ha aumentado debido al avance en las técnicas quirúrgicas, al envejecimiento de la población, a la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) y al incremento de las bacteriemias nosocomiales. Afecta sobre todo a adultos mayores de 50 años con predominio del sexo masculino².

La espondilitis infecciosa (EI) representa el 2-4% del total de casos de osteomielitis². Siempre afecta a dos vértebras contiguas y al disco intervertebral ya que la irrigación es a través de la rama segmentaria de la arteria espinal posterior que se bifurca para irrigar dos vértebras. Existen tres mecanismos de acceso de los microorganismos al tejido vertebral: a) la más frecuente es la vía hematológica, desde un foco séptico a distancia, b) inoculación directa, secundaria a cirugía o trauma y c) contigüidad por extensión de infecciones de vecindad³.

En su presentación clínica, la fiebre es poco frecuente y se presenta en menos del 20% de los pacientes¹. El dolor a la es-

Correspondencia:
Hanan Zarrif
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
Avda. Marítima del Sur, s/n. 35016. - Las Palmas de Gran Canaria. España.
Teléfono: 928441763
Fax: 928441863
E-mail: sarryzh_2@hotmail.com

pinopresión/percusión es el signo más fiable; es constante pero inespecífico con un comienzo insidioso durante semanas o meses³. Las alteraciones analíticas son inespecíficas y se caracterizan por aumento de los reactantes de fase aguda (aumento de la VSG y PCR)². La RMN es el método de elección para su diagnóstico con una especificidad y sensibilidad del 94 y 92% respectivamente⁴. Detecta alteraciones en más del 90% de los casos en las dos primeras semanas de la infección, permitiendo así un diagnóstico precoz².

Dentro de la espondilodiscitis piógena, las causas más comunes son *Staphylococcus aureus* (40-65%), bacilos gram negativos (25-30%) y *Streptococcus* spp. (7-10%)². En una búsqueda realizada en Pubmed sólo hemos encontrado tres casos de EI por SDSE5. La EI por *Brucella* se presenta en el 6-14% de pacientes con brucelosis. La EI por *M. tuberculosis* representa el 3-5% de los casos de tuberculosis².

SDSE se encuentra como comensal en nasofaringe, piel, tracto urinario y digestivo⁴. Estos sitios de colonización sirven como puerta de entrada de las infecciones invasivas. Los factores de virulencia son similares a los existentes en *Streptococcus pyogenes* y otros estreptococos piogénicos⁶. Estos factores incluyen adhesinas, toxinas, y factores para su difusión en los tejidos humanos y para la interferencia con las respuestas inmunes del huésped.

De las enfermedades producidas por SDSE la más común es la faringoamigdalitis aguda bacteriana. Más raramente produce infecciones en piel y partes blandas (pioderma, infecciones de heridas, abscesos, fascitis necrosante, celulitis, impétigo, eripisela). Las infecciones invasivas incluyen bacteriemia, meningitis, peritonitis, abscesos epidurales y intraabdominales, fascitis necrosante, endocarditis, neumonía, sepsis puerperal, artritis séptica y osteomielitis³.

El tratamiento de elección es la penicilina G. Recientemente se han descrito aislados con CMI ligeramente alta (0,25 mg/L) en Europa y América del Norte, aunque la importancia clínica de esta susceptibilidad intermedia sigue siendo incierta⁷. La adición de un aminoglucósido debe ser considerada en caso de infecciones graves. Los macrólidos son una alternativa importante en pacientes alérgicos a los betalactámicos, pero la resistencia en SDSE está en aumento (16-24%)^{8,9}. Otras alternativas son cefalosporinas, glucopéptidos, linezolid, daptomicina y tigeciclina. Por otra parte, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa puede reducir la actividad inflamatoria¹⁰.

La mayoría de estudios y guías terapéuticas recomiendan un ciclo intravenoso de 4-6 semanas². Algunos autores consideran que el tratamiento debe mantenerse hasta conseguir una respuesta clínica favorable y otros consideran que debe mantenerse hasta conseguir la normalización de los parámetros analíticos².

Ante pacientes con dolor dorsolumbar se debe pensar en esta patología, obtener las muestras adecuadas para su diagnóstico (biopsia y hemocultivos) y así evitar un retraso en el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. W.Y.Cheung, Keith D. K.Luk. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop* 2012; 36:397-404.
2. Pintado García V. Espondilitis infecciosa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:510-7.
3. Bebari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Mandell G, Douglas and Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2009; p. 1457-67.
4. Perrotti PP, Corrales JL, Popescu BM. Osteomielitis vertebral piógena. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69:513-8.
5. Kumar A, Sandoe J, Kumar N. Three cases of vertebral osteomyelitis caused by *Streptococcus dysgalactiae* Subsp. *equisimilis*. *J Med Microbiol* 2005; 54 (pt 11): 1103-5.
6. Ikebe T, Murayama S, Saitoh K, Yamai S, Suzuki R, Isobe J, Tanaka D. Surveillance of severe invasive group-G streptococcal infections and molecular typing of the isolates in Japan. *Epidemiol Infect* 2003; 132:145-9.
7. Biedenbach DJ, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Characterization of fluoroquinolone-resistant β -hemolytic *Streptococcus* spp. Isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55:119-27.
8. Ip M, Lyon DJ, Leung T, Cheng AF. Macrolide resistance and distribution of *erm* and *mef* genes among beta-haemolytic streptococci in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:238-40.
9. Brown DF, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 2):ii75-85.
10. Anthony RM, Wermeling F, Karlsson MC, Ravetch JV. Identification of a required for the anti-inflammatory activity of IVIG. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:1971-8.

Carta al Director

Carmen Fernández-Pozuelo
Julián Sánchez-Castañón
Vicente Aguadero-Acera
Irene M. Baena-Ferrer

Neumonía por *Neisseria meningitidis*: descripción de un caso

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida (Badajoz)

Sr. Editor: la infección por *Neisseria meningitidis* se manifiesta principalmente como meningitis y septicemia con manifestaciones cutáneas^{1,2}. Las infecciones respiratorias producidas por *N. meningitidis*, conocidas al menos desde 1906, siguen siendo poco habituales³.

Presentamos el caso de un varón de 75 años de edad, que acude a urgencias por malestar general de unos días de evolución y fiebre de 38,5°C con focalidad respiratoria (catarros de VAS con evolución descendente y mala respuesta al tratamiento domiciliario con claritromicina). En las horas previas comienza con escalofríos, malestar general y dolor costal izquierdo. Como antecedentes personales cabe destacar neofeocromocitoma de recto-sigma, tratado mediante hemicolectomía derecha y esplenectomía y metastasectomía pulmonar. Se realiza exploración física observándose sudoración, auscultación cardíaca con tonos arrítmicos, auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado y roncus diseminados. Se solicitan analíticas y pruebas complementarias, en las que destaca en el hemograma leucocitosis con desviación izquierda; bioquímica normal a excepción de un aumento de PCR de 17 mg/dl (0-20). La radiografía de tórax muestra una imagen clara de condensación pulmonar en lóbulo inferior izquierdo sin derrame pleural. Ante la sospecha de una posible infección sistémica se realiza extracción de dos hemocultivos extraídos con una diferencia temporal de 30 minutos (sistema BacT Alert de Bioréactif®) observándose crecimiento a las 24 horas en ambos. Se realiza tinción de gram en la que se observan diplococos gram negativos. Para su identificación se utiliza el sistema API Neisseria, informándose la presencia de *N. meningitidis* posteriormente identificada perteneciente al serogrupo B, con patrón de sensibilidad a ampicilina, azitromicina, cefixima, ceftriaxona, levofloxacino, penicilina-G y cefotaxima. El paciente evolucionó favorablemente con tratamiento inicial empírico (levofloxacino) y posteriormente según antibiograma con ceftriaxona.

N. meningitidis es un diplococo gramnegativo, aerobio, inmóvil, capsulado, oxidasa positivo, productor de endotoxinas y con capacidad de mutar entre grupos. Presenta 13 grupos definidos por el polisacárido capsular¹ que constituye la base para el desarrollo de vacunas de polisacáridos, actualmente disponibles⁴: A, B, C, D, E29, H, I, K, L, X, Y, Z, W135. Los serotipos más frecuentes involucrados en infecciones neumónicas son: B, Y y W-135. Este microorganismo afecta exclusivamente a humanos, esto se debe a que sólo a partir del hombre es capaz de obtener hierro de la transferrina humana, elemento esencial para su crecimiento^{1,5}. Sin embargo, el principal factor de virulencia es la cápsula polisacáridica, que le protege del complemento, el cual media la bacteriolisis y la fagocitosis por neutrófilos, células de Kupffer y macrófagos esplénicos⁵.

N. meningitidis puede residir en la nasoro-faringe en aproximadamente el 10% de la población y la mayoría de individuos son portadores en algún momento de su vida^{6,7}. La transmisión se realiza por contacto de persona a persona, o por la inhalación de gotas respiratorias que contienen meningococos. Al no sobrevivir en el ambiente y no tener un reservorio en animales, el hombre constituye su única posibilidad de sobrevivir y propagarse⁴.

La presentación clínica de la neumonía en pacientes infectados por *N. meningitidis* no se diferencia de los demás patógenos involucrados con infecciones respiratorias bajas. Los síntomas principales son fiebre y dolor pleurítico, de ahí la importancia de la búsqueda del germen causal en todo paciente con neumonía severa. Suponen una mayor predisposición a la infección pacientes pediátricos, personas de edad avanzada con condiciones médicas asociadas, pacientes inmunocomprometidos (esteroides, mieloma múltiple, linfoma, VIH, etc)^{1,3}, personas que han sido esplenectomizadas o con asplenia funcional⁴, tal y como muestra el caso descrito debido a la posible metástasis del adenocarcinoma de colon, pacientes que toman fármacos inmunosupresores o que padecen enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico⁵.

La presencia de *N. meningitidis* en infecciones del tracto respiratorio bajo se ha subestimado. Esto se debe principalmente al difícil aislamiento de este microorganismo. Se hace necesario el aislamiento del germen en sangre o líquido pleu-

Correspondencia:
Carmen Fernández Pozuelo,
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida.
Polígono Nueva Ciudad s/n. 06800 Mérida (Badajoz).
Teléfonos +34924381000
Fax: +34924381012
E-mail: carmen.fernandezp85@gmail.com

ral, ya que la presencia de un cultivo de esputo positivo sólo puede reflejar la presencia del patógeno en la faringe como colonizador¹.

El tratamiento empírico de neumonía se basa en los patógenos más frecuentes, pero se ajusta a los resultados del antibiograma cuando éste está disponible. La penicilina G ha sido el tratamiento de elección durante muchos años para las infecciones meningocócicas, pero debido a la aparición de resistencias (cambios en la PBP2) se prefiere el uso de cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona), y cloranfenicol en los pacientes alérgicos a la betalactámicos^{1,6}.

Para concluir, insistir en la importancia de considerar este patógeno en el diagnóstico diferencial de las neumonías bacterianas, principalmente en personas con factores de riesgo, como el aquí descrito.

AGRADECIMIENTOS

Quede constancia de nuestra gratitud a nuestros compañeros de los Servicios de Microbiología, cuyas atinadas críticas y sugerencias al borrador de este artículo contribuyeron a mejorarlo sustancialmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emiro Acosta Merlano R, Alonso Rada Escobar R. Neumonía por *Neisseria meningitidis*: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Neumol 2010; 22: 33-36.
2. Reddy TS, Smith D, Roy TM. Primary meningococcal pneumonia in elderly patients. Am J Med Sci 2000; 319:255-7.
3. Pérez J, Gutiérrez A, Ezpeleta C, Cisterna R. Neumonía por *Neisseria meningitidis* serogrupo Y. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21:273-8.
4. Almeida-González L, Franco-Paredes C, Pérez LF, Santos-Preciado JI. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. Salud Pública Mex 2004; 46: 438-50.
5. Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van Der Meer JWM. Update on Meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-66.
6. Steven J. Schweon, RN, MPH, CIC, HEM. Meningococcal pneumonia. RN 2009; 72 : 22-25.
7. Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pires R, Giorgini D, Taha M, Alonso JM. The role of Particular Strains of *Neisseria meningitidis* in Meningococcal Arthritis, Pericarditis, and Pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 37: 1639-42.

Correction

Antonio Ramos¹
Laura Benitez-Gutierrez¹
Angel Asensio²
Belén Ruiz-Antorán³
Carlos Folguera⁴
Isabel Sanchez-Romero⁵
Elena Muñoz¹

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

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

²Department of Preventive Medicine. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

³Department of Pharmacology. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

⁴Department of Pharmacy. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain.

⁵Department of Microbiology. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. Spain

ABSTRACT

This paper is a corrigendum to the previously published paper: "Antimicrobial stewardship in patients recently transferred to a ward from the ICU" [Rev Esp Quimioter. 2014 Mar;27(1):46-50.] This corrigendum was prepared in order to correct some erroneous comments included in the discussion section. First, it should be pointed out that there could have been several suitable options for treating many infections and that, therefore, the word "inadequate" was not the most appropriate in this situation. In addition, some comments about the interpretation of microbiological results made by ICU physicians have been removed from the first article because this variable was not included in the study. Finally, another change made to the discussion was to clarify the ICU physicians' alleged low level of compliance with advice given by infectious disease specialists. This has been suggested in previous studies it cannot be substantiated when analyzing the results of the study.

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

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

Results. A total of 437 antimicrobial prescriptions for 286 patients were revised during a six month period and a total of 271 prescriptions (62%) in 183 patients were considered to be amendable. In most of these cases, treatment could have been

reduced taking into consideration each patient's clinical improvement and their location in a hospital area with a lower risk of infection due to resistant bacteria. The most common advice was antimicrobial withdrawal (64%), antimicrobial change (20%) and switching to oral route (12%). Proposed recommendations were addressed in 212 cases (78%). There was no significant difference in adherence with respect to the type of recommendation ($p=0.417$). There was a 5% lower use of antibiotics during the year the study was conducted compared to the previous one.

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

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

Asesoramiento antibiótico en pacientes tras estancia en cuidados intensivos

RESUMEN

Este artículo es una corrección del artículo previamente publicado: "Antimicrobial stewardship in patients recently transferred to a ward from the ICU" [Rev Esp Quimioter. 2014 Mar;27(1):46-50.] Esta corrección ha sido elaborada para subsanar algunos comentarios erróneos incluidos en la discusión. Primero, hay que señalar que podría haber habido varias opciones adecuadas para el tratamiento de muchas infecciones y que, por tanto, la palabra "inadecuada" no era el más apropiada en esta situación. Además, algunos comentarios sobre la interpretación de los resultados microbiológicos realizados por médicos de la UCI se han eliminado del primer artículo porque esta variable no se incluyó en el estudio. Por último, otro cambio realizado en la discusión fue aclarar que los médicos de la UCI alegaron bajo nivel de cumplimiento con las recomendaciones dadas por los especialistas en enfermedades infecciosas. Esto ha sido sugerido en estudios previos y no puede ser demostrado en el análisis de los resultados de este estudio.

Correspondence:
Antonio Ramos
Department of Internal Medicine (Infectious Diseases Unit). Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.
Maestro Rodrigo nº 2. 28222 Majadahonda. Madrid. Spain.
Telephone +34 911916342. - Fax +34 911916807.
E-mail: aramos220@gmail.com

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

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

Resultados. Se revisaron de 437 prescripciones de antimicrobianos en 286 pacientes. En total, 271 prescripciones (62%) en 183 pacientes se consideraban modificables. En la mayoría de estos casos, el tratamiento podría ser ajustado a la baja teniendo en cuenta la mejoría clínica del paciente y su actual ubicación en un área hospitalaria con menos riesgo de infección por bacterias resistentes. El consejo más común fue retirada a los antimicrobianos (64%), el cambio a los antimicrobianos (20%) y la administración por vía oral (12%). Las recomendaciones propuestas fueron aceptadas en 212 casos (78 %). No hubo diferencia significativa en la adherencia a la recomendación por parte del clínico responsable ni con el tipo de recomendación ($p = 0,417$). Durante el año en que realizó el estudio se redujo la prescripción antibiótica en un 50% en comparación con el año anterior.

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

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

INTRODUCTION

The increasing bacterial resistance and expected shortage of antimicrobials in the next few years constitutes a difficult situation that may compromise the prognosis of infected patients¹⁻³. Inappropriate use of antibiotics has been identified as an important factor directly related to increasing bacterial resistance⁴. It has been observed that, in most clinical settings, more than half of all antimicrobial prescriptions could be considered inappropriate⁵. The development of antimicrobial stewardship programmes (ASPs) in hospitals are being promoted by scientific societies throughout the world and have proved to be effective in controlling bacterial resistance and antibiotic expenditure^{2,5-8}. Several national scientific societies recently published a consensus document aimed at implementing ASPs in Spanish medical centres⁷.

Despite worldwide concern with respect to improving antimicrobial use, many health institutions devote very limited resources to this objective⁹. Therefore, many hospitals would apply programmes designed to improve antimicrobial

prescribing which only require limited human resources. The expression "low-hanging fruit" has recently been employed in this field when referring to interventions oriented towards the most obtainable targets rather than confronting the problems that are most difficult to solve^{10,11}.

ASPs could be focused on ICU patients, however patient instability and severity, among many other reasons, may significantly hinder their implementation¹¹⁻¹². Taking these facts into consideration, we decided to develop an ASP centred on reviewing antimicrobial treatment when patients are transferred to the ward from the ICU.

METHODS

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

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

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

Antimicrobial prescriptions were regarded as amendable if they were not considered clinically justified and/or did not follow local, national or international guidelines¹³⁻¹⁶. Special care was taken to neither criticize nor discredit the current antimicrobial prescription due to the fact that there may have been several suitable options to treat infections, and also because the judgment of the investigators could not take into account

Table 1		Origin of inappropriate antimicrobial treatment according to its indication
		N (%)
Perioperative Prophylaxis		
Treatment duration		24 (9)
Empirical treatment		
No confirmed infection		116 (43)
Broad antimicrobial coverage		92 (34)
Oral route indicated ^a		29 (11)
Targeted treatment		
Treatment duration		8 (3)
Bacterial resistance to agent		2 (1)

^aIntravenous quinolone was prescribed in 16 cases (55%)

Table 2		Adherence to antimicrobial recommendations	
	Proposed recommendation	Addressed recommendation (%)	
Adding one more antibiotic	1	1 (100)	
Switch to oral route	33	29 (88)	
Dosage change	6	5 (83)	
Antimicrobial switch	56	45 (80)	
Antimicrobial withdrawal	175	132 (75)	
Total	271	212 (78)	

certain patient characteristics which were only known to the clinicians responsible.

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

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

RESULTS

During the study period 1,100 patients were transferred to a ward from the ICU. Mean age was 62 (+/- 17) years and

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

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

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

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

Antimicrobial consumption in 2011 was 160.7 DDDs per 100 occupied bed-days, which decreased to 152.7 DDDs (5% lower) during 2012 (table 3).

During 2012, a decrease was detected in the use of colistin quinolones, carbapenems, linezolid, tigecycline, glycopeptides, posaconazole, voriconazole and echinocandins. On the other hand, there was an increase in the consumption of piperacillin/tazobactam, daptomycin, cefazolin and liposomal amphotericin B (table 3).

In 2011, 31 cases of nosocomial *C. difficile* diarrhea were detected (0.15% of inpatients), whereas in 2012 there were 24 cases (0.12%, $p=0.518$). No cases of *C. difficile* diarrhea were presented in patients in whom an antimicrobial recommendation had been made.

DISCUSSION

The rate of adherence to ID advice in patients transferred to a ward from the ICU may be considered high. This result is encouraging taking into account that this study was based on unsolicited consultations¹⁷⁻¹⁹. Although many studies have analyzed the role of ID consultation in relation to improve antimicrobial prescribing^{9,10,12,17-20}, to the best of our knowledge, none have focused on inpatients shortly after discharge from the ICU.

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

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

^aIntravenous quinolone was prescribed in 16 cases (55%)

Considering the marked use of antimicrobial treatments in patients admitted to the ICU, it could be advocated that ID consultation should be performed while patients are in this department. However, a patient's clinical severity and the frequent need for empirical broad antibiotic coverage, as well as an environment with a higher bacterial resistance than in conventional wards, constituted relevant additional difficulties to perform antimicrobial advice²¹⁻²⁵.

Antimicrobial treatment checking when patients are discharged from the ICU may be effective and rewarding because most patients have adequate intestinal transit and the majority of microbiological results are already available²⁶. This may enable a reduction in the antibacterial spectrum, switching to oral route (removing the IV line) or the withdrawal of antimicrobial drugs^{10,23}. This was particularly striking in the case of intravenous quinolones, which was the group most frequently implicated in "switch to oral route" recommendations²⁸. Stressing the importance of switching to the oral route may promote removal of intravenous lines and prevent the development of bacteremia²⁹. Unlike other studies, lower adherence was not found when the advice related to changes or removal of antimicrobial treatment^{12,19}. These kinds of programmes are compatible with other antimicrobial stewardship actions established in each institution taking into consideration the human resources allocated to this activity. Electronic clinical history record systems help to save time reviewing antimicrobial treatments and in optimizing the efficiency of this strategy²⁴.

Significant differences regarding antibiotic use and bacterial resistance have been described between ICUs, sometimes within a single hospital³⁰. Some authors have found that antibiotic misuse was higher in the surgical than in the medical ICU³¹. In our study, one of the areas of antibiotic overuse was surgical prophylaxis (frequently due to the surgeon's preference)³². However, there was no difference between surgical and medical departments with respect to adherence to advice^{17,19}, whereas previously published results observed less compliance in surgical wards^{18,23}.

Despite the study being carried out during the first half of 2012, it was decided that the consumption of antibiotics should be measured throughout the year to evaluate the possible influence of prolonged education. The impact of the programme on the overall antibiotic consumption was limited. The slight reduction detected (5%) could be as a result of including only a small part of the antimicrobial prescriptions²⁷. It should be noted that the use of most antimicrobials considered to be restricted, such as colistin, linezolid, carbapenems or tigecycline, actually declined, albeit modestly. Worthy of special mention was the decline in the consumption of antifungals, which could be related to a better understanding of the value of *Candida* species isolation in respiratory secretions²⁷.

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

In addition, it should be noted that options other than those suggested by the researchers could have resulted in a favourable clinical outcome. The need to maintain a broad antibiotic coverage or an intravenous route may be justified due to different medical opinions. The main objective of this study was to emphasize that the moment of transfer from the ICU to conventional wards may be an ideal opportunity to review patients' antimicrobial treatment according to their current clinical status.

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

ACKNOWLEDGEMENTS

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

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 273–81.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/EMA. ECDC/EMA Joint Technical Report: the bacterial challenge: time to react. 2009. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
3. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 (suppl 3): 15–21.
4. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 450–9.
5. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–77.
6. Srinivasan A. Engaging hospitalists in antimicrobial stewardship: the CDC perspective. *J Hosp Med* 2011; 6 (suppl 1): S31–S33.
7. Rodríguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIHSEIMC, SEFH and SEMSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: e1–e22.
8. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003543.
9. Curcio D. Antibiotic stewardship: the "real world" when resources are limited. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 666–8.
10. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 82–8.
11. Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, Chang F. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1:32. doi: 10.1186/2047-2994-1-32.
12. Pulcini C, Pradier C, Samat-Long C, Hyvernat H, Bernardin G, Ichai C, et al. Factors associated with adherence to infectious diseases advice in two intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 546–50.
13. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 997–1005.
14. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 171: 388–416.
15. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. Guidelines for the empirical antibiotic treatment of intraabdominal infections. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18:179–86.
16. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. *Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25:111–30.
17. Fariñas MC, Saravia G, Calvo-Montes J, Benito N, Martínez-Garde JJ, Fariñas-Alvarez C, et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 292. doi: 10.1186/1471-2334-12-292.
18. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, Poiree M, Lions C, Pulcini C. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*. 2013;41:621–8. doi: 10.1007/s15010-013-0431-1.
19. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: factors associated with counselling and physicians' compliance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 227–35
20. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2008; 36: 283–90.
21. Lim WS, Macfarlane JT. Importance of severity of illness assessment in management of lower respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:121–5.
22. Kawanami GH, Fortaleza CM. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 528–35.
23. Lo E, Rezaei K, Evans AT, Madariaga MG, Phillips M, Brobbey W, Schwartz DN, et al. Why don't they listen? Adherence to recommendations of infectious disease consultations. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1212–18.
24. Tenenbaum MJ. Infectious diseases consultative recommendations: if heard, they can be listened to. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1219–21.
25. Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: application in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 683–702.
26. Roger PM, Labate C, Serre S, Zumbo C, Valério L, Bonnet H, et al. Factors associated with effective reassessment of antibiotic therapy on day 3. *Med Mal Infect* 2013; 43: 123–7.
27. Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:550–7.
28. Jones M, Huttner B, Madaras-Kelly K, Nechodom K, Nielson C, Bidwell Goetz M, et al. Parenteral to oral conversion of fluoroquinolones: low-hanging fruit for antimicrobial stewardship

- programs?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 362-7.
29. Sawyer M, Weeks K, Goeschel CA, Thompson DA, Berenholtz SM, Marsteller JA et al. Using evidence, rigorous measurement, and collaboration to eliminate central catheter-associated bloodstream infections. *Crit Care Med* 2010; 38 (8 Suppl): S292-8.
 30. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 843-50.
 31. Erbay A, Bodur H, Akinci E, Colpan A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. *J Hosp Infect* 2005; 59: 53-61.
 32. Sohn AH, Parvez FM, Vu T, Hai HH, Bich NN, Le Thu TA, et al. Prevalence of surgical-site infections and patterns of antimicrobial use in a large tertiary-care hospital in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:382-7.

Fe de erratas

En el artículo "Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient" de los autores JUAN GONZÁLEZ DEL CASTILLO, FRANCISCO JAVIER MARTÍN-SÁNCHEZ, PEDRO LLINARES, ROSARIO MENÉNDEZ, ABEL MUJAL, ENRIQUE NAVAS, JOSÉ BARBERÁN publicado en la Revista Española de Quimioterapia 2014;27(1):69-86:

- en la tabla 4, apartado "Patient without frailty" y "Outpatient treatment" debe aparecer "Azithromycin" en lugar de "Clarithromycin"
- en la tabla 5, apartado "Ertapenem" y "DOSE IN RENAL INSUFFICIENCY" debe aparecer " ≥ 30 : not required" y "< 30: Do not use" en lugar de "< 30: 500 mg/24 h"



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

