

A large, stylized white letter 'Q' with a thick outline, positioned on the left side of the cover. The background of the entire cover is a vibrant, abstract pattern of green, yellow, and red, resembling a microscopic view of cells or a textured surface.

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 27

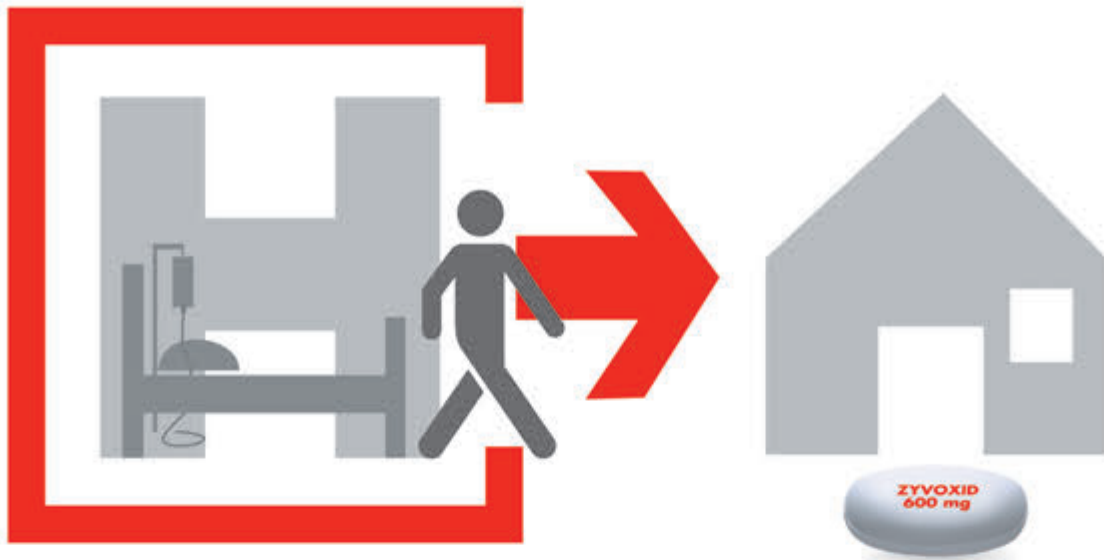
Número 4

Diciembre 2014

Páginas: 230-280



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. Polvo 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. **Anclanos:** 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

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

30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodíalisis, 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 hemodíalisis, 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 el posible riesgo. Hasta el momento, no hay experiencia en la administración de linezolid con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPA) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (diferentes de la hemodíalisis). **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, debido a que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, se recomienda utilizar linezolid solamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Forma de administración:** La dosis recomendada de linezolid se debe administrar por vía intravenosa u oral dos veces al día. Vía de administración oral: Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimentos. La suspensión oral puede tomarse con o sin alimentos. 30 ml de suspensión reconstituida (es decir, seis cucharadas de 5 ml) corresponden a una dosis de 600 mg. Vía de administración intravenosa: La solución para perfusión se debe administrar durante un período de 30 a 120 minutos.

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 monoaminoxidases 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, tirototoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoefectivas, estado confusional agudo. - Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos 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, dobutamina), pedina 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 monoaminoxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid sobre el riesgo de inhibición de la MAO en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible una estrecha observación y monitorización del paciente (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La suspensión oral reconstituida contiene una fuente de fenilalanina (aspartamo) equivalente a 20 mg por cada 5 ml de suspensión. Por tanto, esta formulación puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria. La suspensión contiene también sacarosa, manitol y 1,7 mg/ml de sodio. Por tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. La suspensión oral contiene manitol, lo que puede tener un ligero efecto laxante. La suspensión oral contiene 8,5 mg de sodio por cada 5 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; que reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hemátiles 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 decúbito, 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 monoaminoxidasa (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 se administre 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 post-comercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos. Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con inhibidores de la recaptación de la serotonina, (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas). No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que

recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja). Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoforras humanas de CYP clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid. La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produjo una reducción del 10% del INR (International Normalized Ratio) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del INR. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos. **Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Existe un riesgo potencial en humanos. Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Es decir, solamente si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Los datos de animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria en estos casos. **Reacciones adversas:** La información presentada se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2.000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días. Aproximadamente un 22% de los 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 los 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), Sílice 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, glicirizinato monomacónico, sorbitol), Naranja, crema de naranja, aromas de menta y vainilla (acetoina, alfa tocoferoles acetaldéhidro, aldehído anisico, beta-carlofileno, ácido n-butírico, butil butiril lactato, decalactona delta, dimetil bencil carboacetato, etil alcohol, etil butirato, etil maltol, etil vainillina, furaneol, 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: amfetérica B, hidrocloruro de clorpromacina, diazepam, isoniatol de pentamida, lactobionato de eritromicina, fentoina 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/5 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 exterior. 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: copolímero) selladas, con una cubierta exterior 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, creatinquinasa, 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 \geq 1/100 y $<$ 1/10 ó \geq 1% y $<$ 10%	Poco frecuente \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 días¹.**

COMODIDAD

- ▶ **Bolo IV de 2 minutos que facilita la administración** en hospitales de día y en atención domiciliaria.
- ▶ **Contribuye a disminuir la cantidad total del volumen líquido administrado al paciente⁵.**

 **NOVARTIS**
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 esté 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 miositis, mioglobinemia 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 administra Cubicin a pacientes que padezcan ya algún grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de la creatinina < 80 ml/min) antes del inicio de la terapia con Cubicin. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal. Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Obesidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m² pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC₀₋₂₄ (área bajo la curva) de la daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Cubicin con aztreonam, tobramicina, warfarina y probenecida. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecida, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vio significativamente alterada por aztreonam. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos utilizando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administra conjuntamente con tobramicina. La experiencia con la administración concomitante de Cubicin y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Cubicin. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una 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 (≥ 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 (≥ 1/10); 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); 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:** Anafilaxia**. **No conocida:** Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, respiración sibilante, pirexia, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto. Trastornos del metabolismo y de la nutrición. **Poco frecuente:** Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico. Trastornos psiquiátricos. **Frecuente:** Ansiedad, insomnio. Trastornos del sistema nervioso. **Frecuente:** Mareos, cefalea. **Poco frecuente:** Parestesia, trastornos del gusto, temblor. **No conocida:** Neuropatía periférica** Trastornos del oído y del laberinto. **Poco frecuente:** Vértigo. Trastornos cardíacos. **Poco frecuente:** Taquicardia supraventricular, extrasístole. Trastornos vasculares. **Frecuente:** Hipertensión, hipotensión. **Poco frecuente:** Sofocos. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. **No conocida:** Neumonía eosinofílica**, tos. Trastornos gastrointestinales. **Frecuente:** Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. **Poco frecuente:** Dispepsia, glositis. Trastornos hepatobiliares. **Frecuente:** Niveles anormales de la función hepática (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. [†]Aunque la incidencia exacta de neumonía eosinofílica asociada con daptomicina es desconocida, hasta la fecha la tasa de notificaciones espontáneas es muy baja (< 1/100.000 pacientes). [‡]En algunos casos de miopatía con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaron también valores de transaminasas elevados. Estos incrementos se encuentran positivamente relacionados con los efectos sobre la musculatura esquelética. La mayoría de tales incrementos se correspondían con una toxicidad del grado 1-3 y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. [§]En aquellos casos en que se 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 a 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 empaque 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 lidocaína. **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 empaque completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 6. Sustituir la aguja por una nueva para la inyección intravenosa. 7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 8. La solución reconstituida debe inyectarse lentamente vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección Posología y forma de administración. Los viales de Cubicin son exclusivamente para uso único. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución (ver sección Periodo de validez). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited, Wemblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/05/328/001, EU/1/05/328/002, EU/1/05/328/003, EU/1/05/328/004. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19/enero/2006. Fecha de la última renovación: 19/enero/2011. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/2012. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Cubicin 350 mg (envase de 1 vial): PVL: 79,56 Euros y PVP (IVA): 124,20 Euros; Cubicin 500 mg (envase de 1 vial): PVL: 100,01 Euros y PVP (IVA): 151,76 Euros. Con receta médica. Especialidad Farmacéutica de Uso Hospitalario.

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)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. García Rodríguez (Madrid)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
H. Giamarellou (Grecia)
A. C. Gómez García (Badajoz)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
E. Gotuzzo (Perú)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
N. Gutierrez Zufiaurre (Salamanca)
J. Hernández Quero (Granada)
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)
R. Isturiz (Venezuela)
J. Kosmidis (Grecia)
H. Lecour (Portugal)
J. Liñares (Barcelona)

J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
A. M. Martín Sánchez (Las Palmas)
I. Martínez Gil (Madrid)
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)
J. Sabbaj (Guatemala)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
J. I. Santos (México)
M. A. Sanz (Valencia)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
P. M. Shah (Alemania)
D. Sevillano (Madrid)
A. Soriano (Barcelona)
A. Tomasz (Estados Unidos)
J. R. Toral Revuelta (Madrid)
J. Tuells (Alicante)
C. Vallejo (Oviedo)
K. Ueno (Japón)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 27
Número 4
Diciembre 2014

Revisión	Enfermedad por virus Ébola, una visión global Justo Manuel Menéndez, Fernando Simón, José Barberán	230
Originales	Caracterización de la expresión de genes asociados con el sistema AcrAB/TolC y la permeabilidad de membrana en aislados de <i>Salmonella</i> spp. con y sin mutación en <i>gyrA</i> Antonio Galiana, Laura Sánchez-Guillén, Juan Carlos Rodríguez, Rosa Cremades, Miguel Santibañez, Rafaela Ferrari, Montserrat Ruiz-García, Pilar López, Gloria Royo	239
	Seguimiento prospectivo de los resultados del tratamiento antituberculoso Marta Moreno-Gómez, Montserrat Alonso-Sardón, Helena Iglesias-de-Sena, Luciana Lucena Aranha de Macêdo	244
	Influencia de la confirmación microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico de los pacientes ingresados en UCI Xavier Nuvials, Elena Arnau, Joaquim Serra, Rosa Alcaraz, Jesús Caballero, César Laborda, Marcos Pérez, M. Nieves Larrosa, Mercedes Palomar	252
	Tendencia de sensibilidad de los patógenos bacterianos más frecuentemente aislados en el Hospital General La Mancha Centro durante el periodo 2010-2012 María Ángeles Asencio, María Huertas, Rafael Carranza, María Franco, Jesús Castellanos, José Ramón Barberá, María del Carmen Conde, José María Tenías	261
Cartas al Director	Aislamiento de <i>Pasteurella dagmatis</i> tras mordedura de tigre Ana Belén García, Jaime Otero, Daniel Ortega, Francisco Javier Candel	269
	Estudio microbiológico de vulvovaginitis en niñas prepúberes Carmen Amores-Antequera, Cristóbal Almazán-Alonso, Purificación Cantudo-Muñoz, Laura Gómez-Fernández	271
	Peritonitis primaria por <i>Streptococcus pyogenes</i> Jordina Munrós, Inmaculada Alonso, Marta Del Pino, Jaume Pahisa, Manel Almela, José Mensa, Francisco Carmona	273
	Evaluación del método e-test para determinar la actividad antimicrobiana de ceftarolina frente a cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina Alberto Tenorio-Abreu, Ana Ávila, Jesús Gil, Raul Ortiz de Lejarazu, Javier Colomina	279

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 27
Number 4
December 2014

Review	Ebola virus disease, an overview of the problem Justo Manuel Menéndez, Fernando Simón, José Barberán	230
Originals	Characterization of gene expression associated with both the AcrAB/TolC system and the membrane permeability, in <i>Salmonella</i> spp isolates with and without <i>gyrA</i> mutation Antonio Galiana, Laura Sánchez-Guillén, Juan Carlos Rodríguez, Rosa Cremades, Miguel Santibañez, Rafaela Ferrari, Montserrat Ruiz-García, Pilar López, Gloria Royo	239
	Prospective follow-up of results of tuberculosis treatment Marta Moreno-Gómez, Montserrat Alonso-Sardón, Helena Iglesias-de-Sena, Luciana Lucena Aranha de Macêdo	244
	Empirical antimicrobial therapy in ICU admitted patients. Influence of microbiological confirmation on the length of treatment Xavier Nuvials, Elena Arnau, Joaquim Serra, Rosa Alcaraz, Jesús Caballero, César Laborda, Marcos Pérez, M. Nieves Larrosa, Mercedes Palomar	252
	Trend in the susceptibility of the most frequent bacterial pathogens isolated at Hospital General La Mancha Centro over 2010-2012 period María Angeles Asencio, María Huertas, Rafael Carranza, María Franco, Jesús Castellanos, José Ramón Barberá, María del Carmen Conde, José María Tenías	261
Letters to the editor	Isolation of <i>Pasteurella dagmatis</i> after a tiger bite Ana Belén García, Jaime Otero, Daniel Ortega, Francisco Javier Candel	269
	Microbiological study of vulvovaginitis in prepubertal girls Carmen Amores-Antequera, Cristóbal Almazán-Alonso, Purificación Cantudo-Muñoz, Laura Gómez-Fernández	271
	Primary peritonitis due to <i>Streptococcus pyogenes</i> Jordina Munrós, Inmaculada Alonso, Marta Del Pino, Jaume Pahisa, Manel Almela, José Mensa, Francisco Carmona	273
	Evaluation E-test method to determine the antimicrobial activity of ceftaroline against methicillin-resistant strains of <i>Staphylococcus aureus</i> Alberto Tenorio-Abreu, Ana Ávila, Jesús Gil, Raul Ortiz de Lejarazu, Javier Colomina	279

Mycamine® erradica las principales especies de *Candida*¹⁻³



Mycamine® es igual de eficaz que caspofungina y anfotericina B liposomal^{4,5} y menos nefrotóxico que anfotericina-B liposomal⁵

Mycamine® no requiere dosis de carga, alcanzando concentraciones terapéuticas desde la primera dosis^{6,7}

Mycamine® ha demostrado un perfil de seguridad clínica favorable en el análisis conjunto de más de 3.000 pacientes incluidos en el desarrollo clínico⁸

Mycamine® es la única equinocandina con indicación en cualquier edad pediátrica, incluidos neonatos⁹⁻¹¹

Bibliografía: 1. Espinel-Ingróff A. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 121-136. 2. Ernst EJ, et al. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3846-3853. 3. Tawara S, et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62. 4. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893. 5. Kuse ER, et al. Lancet 2007;369:1519-27. 6. Cross SA, Scott LJ. Drugs 2008;68:225-2255. 7. Hiemenz, et al. Antimicrob Agents and Chemother, Apr. 2005, p. 1331-1336. 8. Comely OA, et al. Expert Opin Drug Saf 2011;10:171-83. 9. Ficha técnica Mycamine® (micafungina). Astellas Pharma. 10. Ficha técnica Cancidas® (caspofungina). Merck Sharp & Dohme Limited. 11. Ficha técnica Ecalta® (anidulafungina). Pfizer.

*p < 0.0001

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Mycamine 50 mg polvo para solución para perfusión. Mycamine 100 mg polvo para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Mycamine 50 mg: Cada vial contiene 50 mg de micalfungina (como sal sódica). Tras su reconstitución, cada ml contiene 10 mg de micalfungina (como sal sódica). Mycamine 100 mg: Cada vial contiene 100 mg de micalfungina (como sal sódica). Tras su reconstitución, cada ml contiene 20 mg de micalfungina (como sal sódica). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución para perfusión. Polvo blanco compacto. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Mycamine está indicado para: **Adultos, adolescentes \geq 16 años y pacientes de edad avanzada.** Tratamiento de la candidiasis invasiva. Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada. Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<$ 500 células/microlitro(μ l)) durante 10 o más días. **Niños (neonatos incluidos) y adolescentes $<$ 16 años.** Tratamiento de la candidiasis invasiva. Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<$ 500 células/ μ l) durante 10 o más días. La decisión sobre el uso de Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos (ver sección 4.4). Por lo tanto, Mycamine debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos. **4.2 Posología y forma de administración.** Hay que prestar atención a las directrices nacionales/oficiales sobre el uso adecuado de antifúngicos. El tratamiento con Mycamine debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas. Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) deben obtenerse antes de iniciar la terapia, a fin de aislar e identificar el/los organismo/s causante/s. La terapia podrá establecerse antes de conocerse los resultados de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez disponibles estos resultados, debe ajustarse la terapia antifúngica según corresponda. **Posología.** La pauta

o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

Efectos hepáticos: En ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares. El supuesto umbral para el desarrollo de tumores en ratas se encontraba aproximadamente en el rango de la exposición clínica. Se debe tener en cuenta la relevancia de este hallazgo para el uso terapéutico en humanos. Hay que monitorizar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con micalfungina. Para minimizar el riesgo de regeneración adaptativa y la potencial formación posterior de un tumor hepático, se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si los niveles de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALAT/ASAT) se incrementan de forma significativa y persistente. El tratamiento con micalfungina debe llevarse a cabo en base a una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo, particularmente en los pacientes que padecen una insuficiencia hepática grave o una insuficiencia hepática crónica con procesos preneoplásicos comprobados, como fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defecto enzimático congénito, o que están recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas o genotóxicas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

El tratamiento con micalfungina se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (incremento de ALAT, ASAT o de la bilirrubina total $>$ 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)) tanto en voluntarios sanos como en pacientes. En algunos pacientes se han notificado alteraciones hepáticas más graves, hepatitis o fracaso hepático con casos mortales. Los pacientes pediátricos menores de un año, tienen más probabilidad de sufrir una lesión hepática (ver sección 4.8). **Reacciones anafilácticas.** Durante la administración de micalfungina pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock anafiláctico. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse la perfusión de micalfungina y administrarse el tratamiento adecuado. **Reacciones cutáneas.** Se han notificado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si los pacientes presentan exantema, deben ser cuidadosamente monitorizados, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con micalfungina. **Hemólisis.** Se han notificado casos raros de hemólisis, incluyendo hemólisis intravascular aguda o anemia hemolítica, en pacientes tratados con micalfungina. Los pacientes con datos clínicos o de laboratorio de hemólisis durante el tratamiento con micalfungina deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de estas condiciones hemolíticas, y para evaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con micalfungina. **Efectos renales.** Micalfungina puede causar alteraciones renales, fracaso renal y resultados anómalos en las pruebas de función renal. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de la función renal. **Interacciones con otros medicamentos.** La coadministración de micalfungina y anfotericina B desoxicolato debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.5). En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con Mycamine debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.5). **Población pediátrica.** La incidencia de algunas reacciones adversas fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Micalfungina tiene un escaso potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A. Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas en individuos sanos para evaluar el potencial de interacción entre micalfungina y micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol y anfotericina B. En estos estudios no se observaron alteraciones farmacocinéticas de micalfungina. No se precisaron ajustes de la dosis de micalfungina cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante. La exposición (AUC) de itraconazol, sirolimus y nifedipino se incrementó ligeramente en presencia de micalfungina (22%, 21% y 18%, respectivamente). La coadministración de micalfungina y anfotericina B desoxicolato se asoció con un incremento del 30% de la exposición a anfotericina B desoxicolato. Ya que esto puede tener importancia clínica, esta administración debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.4). En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con Mycamine debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de micalfungina en mujeres embarazadas. En estudios en animales, micalfungina cruzó la barrera placentaria y se observó toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Mycamine no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. **Lactancia.** Se desconoce si micalfungina se excreta en la leche humana materna. Los estudios realizados en animales han demostrado la excreción de micalfungina en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir el periodo de lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio que supone la lactancia para el neonato y el beneficio que supone Mycamine para la madre. **Fertilidad.** En estudios en animales se ha observado toxicidad testicular. Micalfungina puede alterar potencialmente la fertilidad masculina en humanos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden aparecer reacciones adversas que pueden influir sobre la capacidad de conducir y usar máquinas (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad de micalfungina se basa en los ensayos clínicos realizados con 3028 pacientes tratados con micalfungina: 2002 pacientes con infecciones por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis invasiva y candidiasis esofágica), 375 pacientes con aspergilosis invasiva (principalmente infecciones refractarias) y 651 pacientes en profilaxis de infecciones sistémicas fúngicas. Los pacientes tratados con micalfungina en los ensayos clínicos representan una población crítica de pacientes con enfermedades graves, que requieren múltiples fármacos, incluyendo quimioterapia anti-neoplásica, inmunosupresores sistémicos potentes y antibióticos de amplio espectro. Estos pacientes presentaban una amplia variedad de enfermedades subyacentes complejas, como neoplasias hematológicas e infección por VIH, o eran receptores de trasplantes y/o estaban siendo tratados en unidades de cuidados intensivos. Los pacientes tratados de forma profiláctica con micalfungina estuvieron sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) y presentaban alto riesgo de contraer infecciones fúngicas. En total, el 32,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8%), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,7%), flebitis (2,5%), principalmente en pacientes infectados por VIH con vías periféricas), vómitos (2,5%) e incremento de la aspartato aminotransferasa (2,3%). No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando se analizaron los datos de seguridad en función del sexo o la raza. **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas en función de la clasificación por órganos y sistemas, y de acuerdo con el término preferido por MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas. Posibles síntomas de tipo alérgico.** En los ensayos clínicos se han notificado síntomas como exantema y rigidez. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada, y no limitaron el tratamiento. Durante la terapia con micalfungina y solo en pacientes con enfermedades subyacentes graves (como SIDA en fase avanzada, neoplasias), que requieren múltiples medicaciones concomitantes, se notificaron reacciones graves de forma poco frecuente (p. ej. reacción anafiláctica 0,2%, 6/3028). **Reacciones hepáticas adversas.** La incidencia global de reacciones hepáticas adversas en los pacientes tratados con micalfungina en ensayos clínicos fue de 8,6% (260/3028). La mayoría de las reacciones hepáticas adversas fueron leves y moderadas. Las reacciones más frecuentes fueron el incremento de fosfatasa alcalina (FA) (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bilirrubina en sangre (1,6%) y las alteraciones en las pruebas de función hepática (1,5%). Algunos pacientes (1,1%; 0,4% graves) interrumpieron el tratamiento debido a algún acontecimiento hepático. De forma poco frecuente, se observaron casos de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4). **Reacciones locales en el lugar de la inyección.** Ninguna de las reacciones adversas en el lugar de la inyección limitó el tratamiento. **Población pediátrica.** La incidencia de algunas reacciones adversas (enumeradas en la siguiente tabla) fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos. Además, los pacientes pediátricos menores de

Uso en pacientes adultos, adolescentes \geq 16 años y pacientes de edad avanzada.

Indicación	Peso $>$ 40 kg	Peso \leq 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Tratamiento de la candidiasis esofágica	150 mg/día	3 mg/kg/día
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora), la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en los pacientes que pesen $>$ 40 kg o 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen \leq 40 kg.

posológica de Mycamine depende del peso del paciente de acuerdo con las siguientes tablas: **Duración del tratamiento.** Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana más tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y después de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección. Candidiasis esofágica: Para el tratamiento de la candidiasis esofágica, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la resolución de los síntomas y signos clínicos. Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Myca-

Uso en niños (neonatos incluidos) y adolescentes $<$ 16 años.

Indicación	Peso corporal $>$ 40 kg	Peso corporal \leq 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora) la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesen $>$ 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesen \leq 40 kg.

mine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos. **Duración del tratamiento.** Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y después de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección. Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos. La experiencia sobre el uso de Mycamine en pacientes menores de dos años es limitada. **Sexo/raza.** No se precisa ningún ajuste de la dosis en función del sexo o de la raza. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En la actualidad no se dispone de suficientes datos relativos al uso de Mycamine en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes (ver sección 4.4). **Pacientes con insuficiencia renal.** No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. **Forma de administración.** Tras su reconstitución y dilución, la solución se administrará mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. Las perfusiones realizadas con mayor rapidez suelen desencadenar con más frecuencia reacciones mediadas por histamina. Ver sección 5.6 para leer las instrucciones para la reconstitución. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a otras equinocandinas

1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades que sufren estos pacientes en comparación con los adultos u otros pacientes pediátricos de mayor edad observadas en los ensayos clínicos. Al inicio del ensayo, la proporción de pacientes pediátricos con neutropenia era varias veces superior a la de los pacientes adultos (40,2% y 7,3% de niños y adultos, respectivamente), al igual que pacientes TCOH alométricos (29,4% y 13,4% respectivamente) y tumores hematológicos (29,1% y 8,7%, respectivamente). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *frecuentes*: trombocitopenia; Trastornos cardíacos: *poco frecuentes*: taquicardia; Trastornos vasculares: *frecuentes*: hipertensión, hipotensión; Trastornos hepatobiliares: *frecuentes*: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia; Trastornos renales y urinarios: *frecuentes*: fracaso renal agudo, incremento de la urea en sangre. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobre dosis.** En los ensayos clínicos, se han administrado dosis diarias repetidas de hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) a pacientes adultos, sin describirse una toxicidad limitante de la dosis. Se describió un error en la administración de la dosis (7,8 mg/kg/día durante 7 días) en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada. No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato, ácido cítrico anhidro (para ajustar el pH), hidróxido sódico (para ajustar el pH). **5.2 Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse o inyectarse simultáneamente con otros, excepto con los mencionados en la sección 5.6. **5.3 Período de validez.** Vial intacto (sin abrir): 3 años. Concentrado reconstituido en el vial: Se ha comprobado la estabilidad química y física del producto en uso durante 48 horas a 25°C, cuando se reconstituye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. **Solución diluida para perfusión:** Se ha comprobado que la estabilidad química y física que permite su uso es de 96 horas a 25°C, protegida de la luz, cuando se diluye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. Mycamine no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas y reconstituidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario, y no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan producido en condiciones asepticas controladas y validadas. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** **Viales intactos (sin abrir):** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 5.3. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Vial de vidrio Tipo I de 10 ml con tapón de goma de isobutileno-isopreno (PTFE - laminado) y con caperuza "flip-off". El vial está precintado con una película protectora UV. Se suministra en cajas de 1 vial. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** 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. Mycamine no debe mezclarse o inyectarse simultáneamente con otros medicamentos excepto aquellos mencionados más abajo. Mycamine se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asepticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación: **1.** La caperuza plástica debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol. **2.** Deben inyectarse lenta y asepticamente dentro de cada vial junto a la pared interna, 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión (tomados de una botella/bolsa de 100 ml). Aun-

que el concentrado hará espuma, debe tenerse especial cuidado en minimizar la cantidad de espuma generada. Debe reconstituirse un número suficiente de viales de Mycamine para obtener la dosis necesaria en mg (consultar la tabla a continuación). **3.** El vial debe girarse con suavidad. **NO DEBE AGITARSE.** El polvo se disolverá completamente. El concentrado debe usarse inmediatamente. El vial es para un único uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente. **4.** Todo el concentrado reconstituido debe retirarse de cada vial y devolverse a la botella/bolsa de perfusión de la que fue tomado inicialmente. La solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Se ha comprobado que la estabilidad química y física permite el uso del medicamento durante 96 horas a 25°C siempre que esté protegido de la luz, y la dilución se realice tal y como se ha descrito anteriormente. **5.** La botella/bolsa para la perfusión debe invertirse cuidadosamente para dispersar la solución diluida pero **NO** debe agitarse para evitar la formación de espuma. No debe utilizarse la solución si está turbia o se ha formado precipitado. **6.** La botella/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto para protegerla de la luz. Tras la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Países Bajos **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/08/448/001 (Mycamine 50 mg) y EU/1/08/448/002 (Mycamine 100 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 25/abril/2008. Fecha de la última renovación: 20/diciembre/2012. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12/2013. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO VENTA AL PÚBLICO (IVA).** Mycamine 50 mg, 1 vial, polvo para solución para perfusión: 275,81€. Mycamine 100 mg, 1 vial, polvo para solución para perfusión: 498,66 €. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. Para más información, consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Preparación de la solución para perfusión				
Dosis (mg)	Vial de Mycamine a utilizar (mg/vial)	Volumen de cloruro sódico (0,9%) o de glucosa (5%) a añadir en cada vial	Volumen (concentración) de polvo reconstituido	Perfusión estándar (hasta 100 ml) Concentración final
50	1 x 50	5 ml	aprox. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	aprox. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	aprox. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	aprox. 10 ml	2,0 mg/ml

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemólisis (ver sección 4.4)	coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmune		reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.4), hipersensibilidad		
Trastornos endocrinos		hiperhidrosis		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hipotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, anorexia		
Trastornos psiquiátricos		insomnio, ansiedad, confusión		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblor, mareo, alteración del sentido del gusto		
Trastornos cardíacos		taquicardia, palpitaciones, bradicardia		
Trastornos vasculares	flebitis	hipotensión, hipertensión, sofocos		shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	dispepsia, estreñimiento		
Trastornos hepatobiliares	incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), pruebas hepáticas funcionales anómalas	fracaso hepático (ver sección 4.4), incremento de la gammaglutamiltransferasa, ictericia, colestasis, hepatomegalia, hepatitis		lesión hepatocelular con casos mortales (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema	urticaria, prurito, eritema		erupción cutánea tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios		incremento de la creatinina sérica, incremento de la urea sérica, empeoramiento de la insuficiencia renal		alteración renal (ver sección 4.4), fracaso renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, rigidez	trombosis en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, edema periférico		
Exploraciones complementarias		incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre		

Justo Manuel Menéndez¹
Fernando Simón²
José Barberán³

Enfermedad por virus Ébola, una visión global

¹HM Universitario Sanchinarro. Universidad San Pablo CEU. Madrid

²Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid

³HM Universitario Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU. Madrid

HISTORIA

Un pequeño río llamado Ébola, localizado en la República Democrática del Congo, antiguo Zaire, da nombre a uno de los virus más mortales para el hombre y del que en octubre de 2014 se ha producido en España el primer caso fuera de África¹. El virus Ébola (VE) fue identificado en 1976, en el Instituto de Medicina Tropical de Amberes (Bélgica), a partir de una muestra de sangre de una paciente de 42 años que llevaba cinco días con una fiebre hemorrágica, en un brote aparecido en una pequeña aldea zaireña llamada Yambuku²⁻⁵.

Los dos primeros brotes de fiebre hemorrágica por Ébola (FHE) documentados en humanos ocurrieron simultáneamente en el año 1976 en sendas zonas contiguas del centro de África: sur de Sudán (n= 284, junio a noviembre) y norte de Zaire (n= 318, agosto a noviembre) con una mortalidad del 53% y 89%, respectivamente⁴⁻⁶. Los casos iniciales se notificaron entre julio y septiembre de 1976 en las áreas de Nzara, Maridi, y Lirangu del sur de Sudán (hoy país independiente llamado Sudán Sur)⁶. El caso índice del brote de Zaire se sitúa en el poblado de Yambuku, a orillas del río Ébola, en la provincia de Ecuador. Era un profesor de escuela de 44 años que regresaba a Yambuku tras hacer un viaje por el norte del país en agosto de 1976. Presentaba fiebre alta y escalofríos. Fue diagnosticado inicialmente de malaria y acudió cada día al centro de salud de la localidad para recibir su tratamiento antipalúdico. Una semana después comenzó con un gran quebrantamiento general, cefalea, diarrea y vómitos, y más tarde aparecieron epistaxis, rectorragia y exantema cutáneo hemorrágico, seguido de fallo hepático y renal, y finalmente falleció a los 14 días del inicio de los primeros síntomas. Tras él enfermaron otras 317 personas, de las que fallecieron 280⁴⁻⁶. Ya en este primer brote se constató una alta afectación del personal sanitario que atendió a los enfermos⁴. Desde entonces se han sucedido unos 25 brotes de la

enfermedad en 5 países diferentes, todos de África Central, en diversas oleadas, que han producido 2.416 casos confirmados y 1.592 muertes (tabla 1), excluyendo el actual brote de 2014 en África Occidental.

El 23 de marzo de 2014 se produjo un nuevo brote en Guinea-Conakry (Guéckédou y Macenta)⁷. El caso índice parece ser un niño de 2 años que pudo haberse contagiado directamente a partir de un murciélago frugívoro o bien por consumo de fruta previamente mordida por estos animales⁸. La OMS, en una primera información, comunicó 49 casos infectados con 29 muertes y 33 semanas después, el 8 de agosto de 2014, declaró oficialmente la situación de emergencia internacional de salud pública⁹. En ese momento el brote ya se extendía a cuatro países y había generado más de 3.000 enfermos y más de 1.000 fallecimientos, con una diseminación rápida y, finalmente, explosiva. Hasta la fecha en que se escriben estas páginas se han comunicado 15.351 casos en 8 países y 5.459 muertes¹⁰. Algunos autores, y la propia OMS, consideran que hubo retraso e inacción en la gestión de dicha alerta¹¹. Desde entonces el brote ha ido extendiéndose en progresión geométrica hasta afectar inicialmente de forma grave a tres países (Guinea, Liberia y Sierra Leona) y a otros tantos vecinos en relación con viajeros (Nigeria y Senegal, ya declarados cerrados, y Mali actualmente vigente). Además, ha habido casos importados de África en Estados Unidos y España con transmisión local en ocasiones¹.

MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

El Ébola es un virus ARN monocatenario de polaridad negativa y simetría helicoidal de morfología filamentososa y pleomórfico de una longitud media de 1200 nm. Pertenece a la familia *Filoviridae*, en la que se distinguen dos géneros *Marburgvirus* y *Ebolavirus*. En la actualidad se conocen cinco especies *Ebolavirus*: *Zaire*, *Sudan*, *Reston*, *Costa de Marfil* y *Bundibugyo*. Todas excepto *E. reston* que procede de Asia, son originarias de África y producen un cuadro característico de fiebre hemorrágica³, de mortalidad diferente: *E. zaire* 80-90%^{2,4}, *E. sudan* 40-60%⁵ y *E. bundibugyo* 40%⁶. El genoma vírico codifica una serie de proteínas estructurales (VP24, VP30, VP35 y VP40) y no

Correspondencia:
José Barberán
HM Universitario Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU.
Avda. de Montepríncipe, 25
28660 Boadilla del Monte - Madrid
E-mail: josebarberan@telefonica.net

Tabla 1 Cronología de los principales brotes de la enfermedad por el virus del Ébola.

Año	País	Especie	Casos	Muertes	Tasa de letalidad
2012	República Democrática del Congo	Ébola Bundibugyo	57	29	51%
2012	Uganda	Ébola del Sudán	7	4	57%
2012	Uganda	Ébola del Sudán	24	17	71%
2011	Uganda	Ébola del Sudán	1	1	100%
2008	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	32	14	44%
2007	Uganda	Ébola Bundibugyo	149	37	25%
2007	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	264	187	71%
2005	Congo	Ébola de Zaire	12	10	83%
2004	Sudán	Ébola del Sudán	17	7	41%
2003	Congo	Ébola de Zaire	35	29	83%
2003	Congo	Ébola de Zaire	143	128	90%
2001-2002	Congo	Ébola de Zaire	59	44	75%
2001-2002	Gabón	Ébola de Zaire	65	53	82%
2000	Uganda	Ébola del Sudán	425	224	53%
1996	Sudáfrica (ex-Gabón)	Ébola de Zaire	1	1	100%
1996	Gabón	Ébola de Zaire	60	45	75%
1996	Gabón	Ébola de Zaire	31	21	68%
1995	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	315	254	81%
1994	Côte d'Ivoire	Ébola de Côte d'Ivoire	1	0	0%
1994	Gabón	Ébola de Zaire	52	31	60%
1979	Sudán	Ébola del Sudán	34	22	65%
1977	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	1	1	100%
1976	Sudán	Ébola del Sudán	284	151	53%
1976	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	318	280	88%

estructurales (nucleoproteína, glucoproteínas y proteína L) que juegan papeles diferentes en la patogenia del virus.

La patogenia de este virus no se conoce en su totalidad, pero sí se sabe que las glucoproteínas (GP₁ y GP₂), insertadas en la membrana viral juegan un papel destacado. Son determinantes en la inmunoevasión del virus. Su desigual glucosilación dirige a los anticuerpos neutralizantes a las regiones más variables y dispensables y no a las esenciales como los receptores de unión (enmascaramiento por epítopes)¹². También intervienen en la entrada del virus en las células del huésped (macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, endoteliales, hepatocitos, renales y testiculares) mediante la unión a receptores como lectinas, TIM-1 (human T cell Ig mucin 1), TAM (Tyro3/Axl/Mer), $\alpha 5\beta 1$ -integrina y NPC1 (cholesterol transporter protein Niemann-Pick C1), y la creación de una macropinocitosis que internaliza el virus en endosomas celulares^{13,14}. Asimismo, las GP han sido involucradas en la inactivación de los neutrófilos, la apoptosis de los linfocitos, la disregulación del endotelio vascular y en la modulación de la respuesta inmune del

huésped¹⁵. Por otro lado, las proteínas VP24 y VP35 permiten al virus burlar la inmunidad innata inhibiendo el interferon α y β por distintos mecanismos intracelulares. La VP24 interfiere la señalización del interferon por bloqueo de la homodimerización del JAK-1 (Janus kinasa) y la heterodimerización del TYK-2 (tirosina kinasa), mientras que la proteína VP35 detiene la síntesis del interferon a través de la fosforilización de los factores reguladores del interferon 3 y 7, y la unión al DsRNA dependiente de la proteína cinasa^{16,17}. La proteína VP35 también inhibe la regulación de algunas moléculas coestimuladoras (CD4, CD80, CD86 y sistema mayor de histocompatibilidad tipo II) y la maduración de las células dendríticas¹⁸. Por otro lado, el VE induce en los macrófagos y monocitos una gran liberación de sustancias proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, MIP-1 α y β , MCP-1, M-CSF, MIF, IP-10 y eotaxina) y la síntesis de TNF- α , que produce fiebre y se ha relacionado con la gran apoptosis de los linfocitos¹⁸⁻²³ (figura 1). La elevación de citoquinas es transitoria en los pacientes que evolucionan bien y duradera en los que no superan la infección, alcanzando

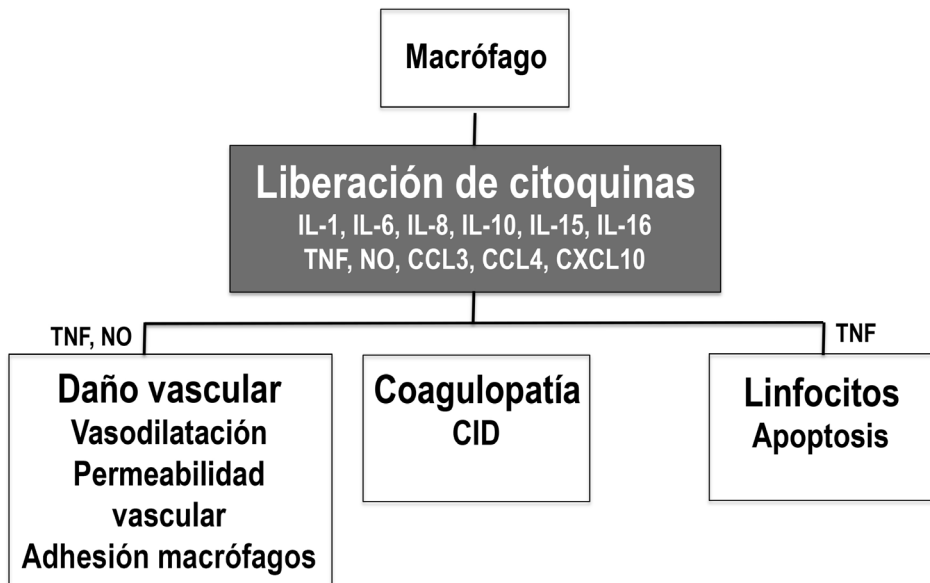


Figura 1 Patogenia de la enfermedad por el virus Ébola

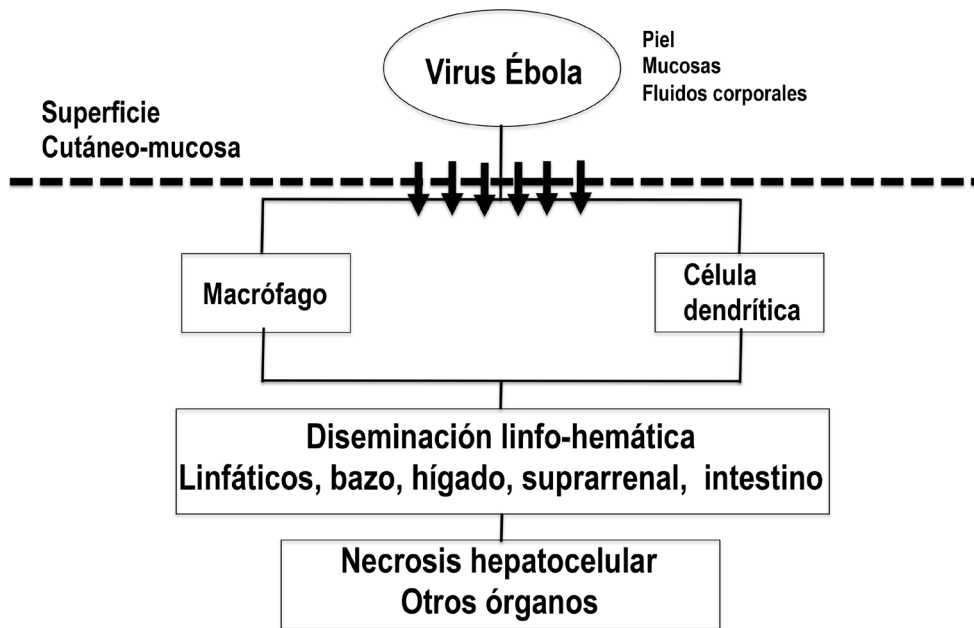


Figura 2 Patogenia de la enfermedad por el virus Ébola.

niveles muy elevados en el estadio final de la enfermedad¹⁸. La inmunoevasión a través de la redirección de los anticuerpos neutralizantes y la inhibición del interferon, junto a la exagerada respuesta humoral (cascada de citoquinas) y celular (linfopenia por apoptosis) que produce el VE, hacen que se replique y disemine de forma incontrolada.

El VE penetra en el organismo a través de la piel y mucosas, y los macrófagos y células dendríticas que se encuentran bajo estas estructuras son los primeros blancos. Por medio de ellos y gracias a su movilidad se produce una diseminación gradual a los ganglios linfáticos regionales, hígado y bazo, y más tarde a otros órganos (figura 2), con receptores celulares

para las GP, como glándulas suprarrenales y endotelio vascular, cuya infección se relaciona temporalmente con la aparición de las manifestaciones clínicas¹⁸⁻²⁰. Los linfocitos no son infectados y su descenso, sobre todo de CD4+ y CD8+, se relaciona con la apoptosis, la alteración de las células dendríticas por el virus, la reducción de algunos mediadores solubles como el óxido nítrico, y la interacción de las GP del virus con los linfocitos^{18-20,21,23-27}. La necrosis hepatocelular disminuye la síntesis de proteínas plasmáticas y factores de la coagulación que favorecen las hemorragias²⁰. La lesión de las glándulas suprarrenales y en particular de la corteza da lugar a una pérdida de sodio e hipotensión secundaria²⁰. La afectación del tracto digestivo con diarrea e incluso sangrado también conlleva a una pérdida de volumen¹⁸. Se han observado partículas virales en el endotelio vascular, pero no lesiones vasculares²⁰. A pesar de este daño de órganos causado directamente por el virus, la gravedad que alcanza la enfermedad por el VE (EVE), sobre todo en los estadios finales, no se entiende sin la participación de la descontrolada respuesta inflamatoria antes descrita que conduce a la hemorragia, el shock y el fracaso multiorgánico. A nivel vascular el óxido nítrico y el TNF- α , junto a otros mediadores, se han involucrado en la vasodilatación, permeabilidad vascular y pérdida de la función endotelial^{19,23}. Otros productos pueden inducir la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial que permiten la invasión por neutrófilos y macrófagos^{19,28}. Por otro lado la liberación de factor tisular por los macrófagos infectados se ha involucrado en el desarrollo de la coagulación intravascular diseminada (CID), aunque también podrían intervenir otros factores como el descenso plasmático de proteína C^{19,20,29,30}.

EPIDEMIOLOGÍA

La EVE es una zoonosis que afecta principalmente a diferentes especies de mamíferos (primates, murciélagos, antílopes, puercoespines, algunos roedores, etc.) que raramente circula entre los humanos³¹. Los huéspedes naturales parecen ser varias especies del murciélago frugívoro del género *Pteropodidae* (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*)³². Aunque este aspecto no ha sido definitivamente documentado^{33,34}, se han aislado fragmentos de RNA del virus *Ebola zaire* en algunas especies de dichos murciélagos³⁵. La detección del virus Marburg en murciélagos frugívoros de la especie *Rousettus aegyptiacus*, también permite sostener la hipótesis de que en el VE pudiera ocurrir algo similar. Asimismo, hay evidencias epidemiológicas de que dichos murciélagos frugívoros son los huéspedes naturales del VE y posiblemente los responsables de su transmisión a los primates, incluyendo los humanos³⁶. El hombre adquiere la enfermedad por contacto directo con animales enfermos vivos o muertos. Se han documentado casos humanos con los virus *E. zaire*, *E. sudan* y *E. costa de marfil* por manejo de chimpancés, gorilas y antílopes forestales infectados, tanto muertos como vivos. También se ha comprobado la transmisión de *E. reston* entre monos *cynomolgus*³⁶.

El virus es capaz de atravesar la barrera cutáneo-mucosa, sobre todo si no está intacta, y se propaga de forma directa en-

tre personas a partir del contacto con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de enfermos, o por contacto indirecto con materiales contaminados por dichos líquidos³⁷. Hasta ahora, todos los brotes de la enfermedad habían ocurrido en zonas rurales remotas, con viviendas e infraestructuras sanitarias muy deficitarias, por lo que la transmisión intrafamiliar ha sido muy alta³⁷. Las ceremonias de duelo e inhumación en las comunidades rurales en África, en las cuales los familiares y otros integrantes del cortejo fúnebre tienen un contacto directo con el cadáver (tocan, abrazan y lavan) y fómites, también pueden jugar un papel significativo en la transmisión del VE³⁸.

El virus, en la fase aguda de la enfermedad, se ha aislado en la saliva, piel, sudor, lágrimas, heces, leche materna y sangre, y en la fase de convalecencia en la leche y el semen (hasta 72 días después de superada la infección), pero el riesgo de transmisión a partir de fómites es bajo³⁹. La presencia del virus en la saliva es frecuente, pero al parecer es rápidamente inactivado por las enzimas salivares, lo que podría explicar la alta tasa de detección mediante RT-PCR y el escaso aislamiento en cultivos. Para la adquisición de la enfermedad se requiere un contacto directo y estrecho, siendo el riesgo de transmisión muy bajo mediante un contacto breve como el saludo con las manos³⁴. El paso del virus por vía aérea no se ha documentado, aunque se ha detectado *E. reston* en el epitelio respiratorio de monos sometidos a exposición experimental mediante aerosoles^{40,41}. El virus tampoco parece transmitirse por vectores animales, si bien experimentalmente se ha podido comprobar la supervivencia del virus en mosquitos infectados de los géneros *Aedes* y *Culex*³³.

La infección del personal sanitario al tratar a pacientes con EVE ha sido frecuente cuando ha habido contacto estrecho y no se han observado estrictamente las precauciones para el control de la infección, en lo que influyen de forma muy importante las condiciones operativas e higiénico-sanitarias de los hospitales en los países en los cuales surge la enfermedad⁴². A menudo los familiares han de ocuparse de la limpieza y cuidado de los pacientes y de su alimentación en hospitales escasamente ventilados y sin medidas de barrera ni medios de aislamiento adecuados, e incluso compartiendo el mismo colchón⁴³. En este sentido hay que señalar la importancia decisiva de la detección precoz y de las medidas de barrera y aislamiento en los centros sanitarios para evitar la rápida diseminación de los brotes de la enfermedad.

La susceptibilidad para la enfermedad es universal. Los pacientes son contagiosos únicamente a partir de la aparición de síntomas, pero no antes durante la incubación, y permanecen así mientras existan virus en la sangre y las secreciones. El riesgo es mayor en los últimos días de la enfermedad, cuando la viremia es más alta y los pacientes vomitan, tienen diarrea y sangran. En este periodo es más frecuente el contagio de los cuidadores, que llegan a infectarse hasta en el 30%³⁷. En la transmisión también influyen las variantes genéticas del virus³⁴.

El número básico de reproducción (R0) que indica la contagiosidad de una enfermedad transmisible, ha sido estimado

en el caso de la EVE en los brotes de Zaire entre 1,34 y 8,6, siendo de promedio 1,79^{44,45}, muy inferiores a los comunicados para brotes de otras enfermedades transmisibles importantes, como sarampión, difteria, parotiditis, rubeola o viruela. En el brote actual, el periodo de incubación, la duración de la enfermedad, la tasa de letalidad y el R0 son similares a los de los previos. Por tanto, aunque la tasa de letalidad de la enfermedad es muy alta, su transmisibilidad es relativamente baja comparada con otras enfermedades transmisibles que han causado grandes epidemias en el último siglo. Las medidas de control más sencillas previenen de forma eficaz el contagio. Los casos de transmisión secundaria hasta este brote actual rara vez habían excedido del 10%⁴⁶.

En cuanto a la distribución de la enfermedad, con la excepción de los casos importados en EEUU y Europa, hasta ahora sólo se ha documentado en dos zonas de África geográficamente distantes: 1) foco centroafricano que incluye Sudan Sur, República del Congo, Uganda y Gabón debido a las especies *E. sudan* y *E. zaire*, salvo un brote en Uganda por la especie Bundibugyo; y 2) foco africano occidental constituido por Guinea Conakry, Sierra Leona, Liberia, Nigeria, Senegal (en este país solo se ha comunicado un caso importado, sin transmisión local) y Mali, producidos por la especie *Zaire*. Es posible que, al menos en el pasado, otros pequeños brotes hayan pasado desapercibidos en zonas remotas, e incluso se piensa que probablemente hayan sido infracomunicados³³.

El riesgo para los viajeros ocasionales es prácticamente nulo, salvo si se viaja a zonas con brotes y se tiene relación estrecha con enfermos o sus contactos, lo cual es más probable en sanitarios y cooperantes, pero muy improbable en otro tipo de personas. No obstante, la OMS y los CDC han publicado recomendaciones estrictas de precauciones preventivas para los viajeros que se trasladen a los países incursos en el actual brote de África occidental^{47,48}.

El actual brote de Ébola en África Occidental supone no solo el mayor de los conocidos, sino que por sí mismo acumula más casos y más muertes que en todos los previos juntos. Está suponiendo un factor de devastación y ruina económica y social para los países afectados y llevando a sus sistemas de salud a una situación de grave deterioro que pone en riesgo sus posibilidades de desarrollo para el futuro. Los factores que explican esta magnitud en el actual brote son varios: 1) la aparición en una zona fronteriza de convergencia de tres países, 2) la introducción en áreas urbanas densamente pobladas (Monrovia y Freetwon), 3) el desconocimiento de la enfermedad entre la población y entre los profesionales, 4) la detección tardía debido a que los síntomas iniciales son comunes e inespecíficos y a menudo se interpretan como casos de malaria o dengue, 5) el escaso o nulo uso de medidas de barrera, aislamiento y control por parte del personal sanitario local en las primeras fases, y 6) la costumbre del consumo de carne de monos, macacos, puercoespines o murciélagos ya sea cazados o encontrados muertos¹⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según los datos publicados del último brote de EVE (es-

pecie *Zaire*) que ha afectado a varios países del oeste de África (Guinea, Liberia, Nigeria y Sierra Leona), en el que se han incluido más de 4.500 pacientes entre diciembre de 2013 y septiembre de 2014, los síntomas comenzaron antes del día 21 tras la exposición en aproximadamente el 95% de los casos, con una media de unos 11 días. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron fiebre (87%), astenia (76%), vómitos (67%), diarrea (65%), anorexia (64%), cefalea (53%), dolor abdominal (44%) y artromialgias (39%). Sólo el 18% de los casos tenían hemorragias inexplicables. La muerte ocurrió a los 7,5±6,8 días de media con una tasa estimada de mortalidad superior al 70%. Los principales factores de riesgo de muerte fueron la edad ≥ 45 años (OR= 2,47), coma o pérdida de consciencia (OR= 4,6) y la hemorragia nasal (OR= 8)^{8,46}. La fiebre, astenia, debilidad y los dolores corporales aparecen en los tres primeros días. Después, entre el 3º y 10º día se asocian los síntomas gastrointestinales y neurológicos (confusión y agitación). Los vómitos son recurrentes e impiden la alimentación oral, y la diarrea es acuosa, de comienzo súbito y con un volumen de más de 5 litros por día (similar a la del cólera). Ambos no suelen durar más de una semana. A partir del 7º día surge el shock. Las complicaciones tardías (hemorragias digestivas e infecciones secundarias) comienzan pasados los 10 días de evolución. El 40% de los pacientes empiezan a mejorar alrededor de los 10 días y casi todos los que pasan el día 13º sobreviven a la infección. Por el contrario, la mayoría de las muertes ocurren entre el día 7 y 12 de evolución. Los niños menores de 5 años, los ancianos y las embarazadas son más vulnerables a la infección^{9,49}. El periodo de convalecencia es amplio y a menudo se asocia a secuelas como hepatitis recurrente, mielitis, uveítis y psicosis^{10,50}.

Los datos de laboratorio son inespecíficos y es frecuente encontrar pancitopenia moderada. La leucopenia cursa con neutrofilia y linfopenia. Las trasaminasas suelen estar elevadas con predominio de la GOT sobre la GPT. Existe una prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial y se pueden detectar productos de degradación de la fibrina (D-dímero) que indican coagulación intravascular diseminada^{11,51}. Las concentraciones séricas de urea, creatinina y GOT elevadas se han asociado a un peor pronóstico^{12,52}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la EVE es difícil fuera de un contexto epidemiológico (estancia en un área donde ha habido transmisión de EVE o contacto con un caso en investigación o confirmado o con sus fluidos corporales) por la falta de sospecha e inespecificidad de los síntomas iniciales (fiebre, astenia, ...) que a menudo se observan en infecciones más frecuentes, y de las alteraciones del laboratorio^{20,46,51,52}.

El diagnóstico de la EVE se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. Los CDCs definen un caso de posible EVE si tiene: 1) fiebre, sensación subjetiva de la misma o síntomas como cefalea, astenia, mialgias, vómito, diarrea, dolor abdominal o hemorragia inexplicable; y 2) algún riesgo epidemiológico antes descrito⁵³. La confirmación del caso se realiza por la detección de

Tabla 2 Tratamiento antiviral.		
Anticuerpos	Antivíricos	Otros
Suero	Brincidofovir	Cloroquina
Inmunoglobulinas	Favipiravir	Cationes anfifílicos
MB-003	TKM-Ébola	Estatinas
ZMab	PMOs	
ZMapp	BCX4430	

RNA (RT-PCR) o antígenos virales (ELISA) en sangre u otros fluidos corporales en laboratorios de referencia^{8,54,55}. El virus se suele detectar en sangre a partir de tercer día del inicio de los síntomas. Por eso, si una muestra tomada en este periodo resulta negativa, conviene repetirla⁵⁶. La determinación de IgM e IgG es menos sensible para el diagnóstico precoz, pero es útil para la monitorización de la respuesta inmune del paciente. La IgM puede aparecer a los dos días del comienzo de los síntomas y dura en sangre 30-168 días más. La IgG se suele detectar entre el 6º y 18º día y persiste muchos años. La evolución fatal se ha relacionado con bajos niveles de IgM e IgG indetectable^{20,34,50,57-58}.

TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

El tratamiento de la EVE no está bien definido. Hasta ahora se han identificado varias estrategias terapéuticas^{18,34,59,60}: 1) proteína C activada recombinante humana⁶¹, 2) proteína C2 activada recombinante de nematodos⁶², 3) pequeñas partículas: oligómeros de morfolino fosforodiamidato antisentido (PMOs -AVI-6002 y AVI-6003-) y una nanopartícula lipídica que inhibe el RNA para silenciar dos genes que el virus necesita para replicarse (TKM-Ebola)⁶³, 4) un análogo de nucleosido de amplio espectro BCX4430⁶⁴, 5) una pequeña molécula antiviral de amplio espectro que puede prevenir la excisión de la catépsina L de glicoproteínas virales⁶⁵, 6) favipiravir, análogo nucleótido que inhibe el RNA viral dependiente de la RNA polimerasa⁶⁶, 7) nuevos compuestos (FGI-103, FGI-104, FGI-106, dUY11, and LJ-001)⁶⁷, 8) fármacos que tienen como diana las proteínas VP24, VP35 y VP40 del virus^{68,69}, 9) brincidofovir (CMX001) un análogo de nucleótido acíclico⁷⁰, 10) "vacunas terapéuticas": suero o inmunoglobulinas séricas purificadas obtenidas de animales inmunizados o pacientes infectados que han sobrevivido, y anticuerpos monoclonales que han mostrado eficacia en primates no humanos: MB-003 (clones c13C6, h13F6 and c6D8)⁷¹, ZMab (clones m1H3, m2G4 and m4G7 de origen murino)⁷² y ZMapp (c13C6, c2G4 y c4G7 procedente de la planta del tabaco -*Nicotiana benthamiana*-)⁷³, y 11) otros fármacos: cloroquina (inhibe la entrada del VE en las células)⁷⁴, cationes anfifílicos como clomifeno, toremifeno y amiodarona (inhiben la entrada del VE en las células)^{75,76} y estatinas (por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador)⁷⁷ (tabla 2).

En el último brote de EVE acaecido en África occidental en el año 2014, algunos pacientes infectados han recibido tratamientos experimentales no evaluados en ensayos clínicos con

la finalidad de reducir la mortalidad. Entre estos se encuentran suero, inmunoglobulinas, favipiravir, brincidofovir y ZMapp, aunque todavía no se ha aclarado a quién y cuándo se deben administrar, cuál elegir, ni su eficacia y seguridad. Además, la disponibilidad para uso clínico es muy limitada. A partir de ahora para conocer la eficacia y seguridad, es necesario el desarrollo de ensayos clínicos cuyo diseño debe estar basado en dos principios: prevenir el máximo número de muertes y optimizar el conocimiento adquirido para su uso en futuras epidemias^{78,79}. No obstante, los datos obtenidos de la actual epidemia de África occidental parecen indicar que la mortalidad se puede reducir con la atención precoz y medidas de soporte adecuadas, sobre todo a nivel cardiovascular^{49,78-80}.

Según la OMS, los pacientes que sobreviven pueden ser dados de alta cuando cuando no tienen síntomas ni signos de infección y no se detecta el virus en sangre en dos determinaciones consecutivas por RT-PCR separadas al menos 48 horas⁸¹.

VACUNAS

Todavía no se ha aprobado ninguna vacuna para la prevención de la EVE, aunque varias se han mostrado eficaces en primates no humanos. Para aplicar a humanos hay dos vacunas recombinantes en fases avanzadas que cuentan con el apoyo de la OMS⁸². La primera utiliza un adenovirus (serotipo 3) de chimpancé (ChAd3), expresa glucoproteínas de dos cepas de VE y en un ensayo clínico en fase 1 con voluntarios la respuesta inmunológica fue dosis dependiente⁸³⁻⁸⁵. La segunda utiliza el virus de la estomatitis vesicular (rVSV) cuya experiencia en humanos es muy limitada y sólo se ha usado en un caso tras la exposición al virus^{85,86}.

BIBLIOGRAFÍA

- Parra JM, Salmerón OJ, Velasco M. The First Case of Ebola Virus Disease Acquired outside Africa. *N Engl J Med* 2014, Nov 19.
- Pattyn S, vander Groen S, Jacob W, Piot P, Courteille G. Isolation of Marburg-like virus from a case of hemorrhagic fever in Zaire. *Lancet* 1977; 309:573-4.
- Johnson KM, Lange JV, Webb PA, Murphy FA. Isolation and partial characterisation of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire. *Lancet* 1977; 1:569-71.
- Bowen ET, Lloyd G, Harris WJ, Platt GS, Baskerville A, Vella EE. Viral haemorrhagic fever in Southern Sudan and Northern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent. *Lancet* 1977; 1:571-73.
- Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ*. 1978; 56:271-93.
- Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull World Health Organ* 1978; 56:247-70.
- WHO. Disease Outbreaks News. Ebola virus disease in Guinea. http://www.who.int/csr/don/2014_03_23_ebolavirus/en/ (Consultado el 03/10/2014).
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Ma-

- gassouba N et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2014; 371:1418–25.
9. WHO. Ebola virus disease update. West Africa. Disease Outbreak news. Health sector response. http://www.who.int/csr/don/2014_08_08 Ebola/en/. (Consultado el 03/10/2014).
 10. WHO: Ebola response roadmap update. Situation at 21 November 2014. En: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144117/1/roadmapsitrepre_21Nov2014_eng.pdf?ua=1 (Consultado el 25/11/2014).
 11. Martin-Moreno JM, Ricciardi W, Bjegovic-Mikanovic V, Maquire P, McKee M. Ebola: an open letter to European governments. *Lancet* 2014; 384: 1259.
 12. Cook JD, Lee JE. The Secret Life of Viral Entry Glycoprotein: Moonlighting in Immune Evasion. *PLoS Pathog.* 2013; 9(5):e1003258. doi: 10.1371
 13. Hofmann-Winkler H, Kaup F, Pöhlmann S. Host Cell Factors in Filovirus Entry: Novel Players, new insights. *Viruses* 2012; 4:3336–3362.
 14. Miller EH, Chandran K. Filovirus Entry into Cells – New Insights. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 206–214.
 15. de La Vega MA, Wong G, Kobinger GP, Qiu X. The Multiple Roles of sGP in Ebola Pathogenesis. *Viral Immunol.* 2014 Oct 29 DOI: 10.1089/vim.2014.0068
 16. Ramanan P, Shabman RS, Craig S, Brown CS, Amarasinghe GK, Basler CF et al. Filoviral Immune Evasion Mechanisms. *Viruses* 2011; 3:1634–1649.
 17. Wong G, Kobinger GP, Qiu X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:781e90.
 18. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *J Autoimmun.* 2014; 55C:1–9. doi: 10.1016/j.jaut.2014.09.001.
 19. Leroy EM, González JP, Baize Z. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 964–976.
 20. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011; 377: 849–62.
 21. Baize S, Leroy EM, Georges AJ, Georges-Courbot MC, Capron M, Bedjabaga I et al. Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 163–68.
 22. Wauquier N, Becquart P, Padilla C, Baize S, Leroy EM. Human fatal Zaire Ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and massive lymphocyte apoptosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e837.
 23. Hensley LE, Young HA, Jahrling PB, Geisbert TW. Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models: possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Immunol Lett* 2002; 80: 169–79.
 24. Geisbert TW, Hensley LE, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB et al. Pathogenesis of Ebolam haemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol* 2003; 163: 2347–70.
 25. Bosio CM, Aman MJ, Grogan C, Hogan R, Ruthel G, Negley D et al. Ebola and Marburg viruses replicate in monocyte-derived dendritic cells without inducing the production of cytokines and full maturation. *J Infect Dis* 2003; 188: 1630–38.
 26. Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. Cutting edge: impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. *J Immunol* 2003; 170: 2797–801.
 27. Yaddanapudi K, Palacios G, Towner JS, Chen I, Sariol CA, Nichol ST et al. Implication of a retrovirus-like glycoprotein peptide in the immunopathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *FASEB J* 2006; 20: 2519–30.
 28. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim Y-C, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999; 398: 718–723.
 29. Fisher-Hoch SP, Brammer TL, Trappier SG, Hutwagner LC, Farrar BB, Ruo SL et al. Pathogenic potential of filoviruses: role of geographic origin of primate host and virus strain. *J Infect Dis* 1992; 166: 753–63.
 30. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley LE. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola haemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis* 2003; 188: 1618–29.
 31. Fauci AS. Ebola – Underscoring the Global Disparities in Health Care Resources *N Engl J Med* 2014; 371:1084–6.
 32. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P et al. Fruit bats as reservoirs of ebolavirus. *Nature* 2005; 438:575–6.
 33. CDC. US Gov. Atlanta. Bioterrorism Agents/Diseases A to Z by category. En: <http://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp> (consultado el 20/10/2014).
 34. Feldmann H. Ebola- A growing threat? *N Engl J Med* 2014 371:15.
 35. Leroy E, Baize S, González JP. Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg: l'actualité des filovirus. *Med Trop* 2011; 71:111–121.
 36. Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Delicat A, Yaba P et al. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes and Infection* 2005; 7:1005–1014.
 37. Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, Khan AS, Rollin PE, Peters CJ. Transmission of Ebola Hemorrhagic Fever: A Study of Risk Factors in Family Members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 1):S87–91.
 38. WHO. Traditional Burials Hamper Ebol Fight. En: <http://www.voanews.com/content/traditional-burial-practices-hamper-ef-forts-to-fight-ebola/1970353.html> (Consultado el 03/10/2014).
 39. Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, Kaducu F, Lukwiya M, Sanchez A et al. Assessment of the risk of Ebola Virus Transmission from Bodily Fluids and Fomites. *J Infect Dis* 2007; 196 (suppl 2):142–147.
 40. Irving WL. Ebola virus transmission. Editorial review. *Int J Exp Path.* 1995; 76:225–226.
 41. Johnson E, Jaax N, White J, Jahrling P. Lethal experimental infectious of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *Int J Exp Path* 1995; 45:227–236.
 42. Baron, RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull WHO* 1983; 61:997–1003.
 43. Francesconi P, Yoti Z, Declich S, Onek PA, Fabiani M, Olango J et al. Ebola Hemorrhagic Fever Transmission and Risk Factors of contact, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1430–7.
 44. Astacio J, Briere D, Guillen M, Martinez J, Rodriguez F, Valenzuela-Campos N. Mathematical models to study the outbreaks of

- Ebola. En: http://mtbi.asu.edu/files/Mathematical_Models_to_Study_the_Outbreaks_of_Ebola.pdf (Consultado el 18/12/2014).
45. Chowell G, Hengartnerb NW, Castillo-Chavez C, Fenimorea PW and Hyman JM. The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda". *J Theoretical Biol* 2004; 229: 119–126.
 46. WHO Ebola response team. Ebola virus disease in West Africa. The First 9 months of the Epidemic and Forward Projections. *N Engl J Med* 2014; 371:1481–1495.
 47. Centers for Disease Control and Prevention. Q&As on Transmission. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/qas.html> (Consultado el 29/10/2014).
 48. World Health Organization. Barriers to rapid containment of the Ebola outbreak. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/overview-august-2014/en/> (Consultado el 12/08/2014).
 49. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R and Sprecher A. Ebola Virus Disease in West Africa – Clinical Manifestations and Management. *N Engl J Med* 2014; Nov 5.
 50. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, Mukunu R, Muyembe-Tamfum JJ, Bressler D et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola haemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl 1): S28–35.
 51. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2011; 204 (Suppl 3):S810–S816.
 52. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, Gbokie M, Gire SK, Colubri A et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med* 2014; 371:2092–100.
 53. CDC. Case definition for ebola virus disease (evd). <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/case-definition.html>. (Consultado el 04/11/2014).
 54. Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A, Crary SM, Vincent M et al. Rapid diagnosis of ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-pcr in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004; 78:4330–4341.
 55. Saijo M, Niikura M, Ikegami T, Kurane I, Kurata T, Morikawa S. Laboratory diagnostic systems for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers developed with recombinant proteins. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:444e51.
 56. CDC. Interim guidance for specimen collection, transport, testing, and submission for patients with suspected infection with ebola virus disease. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ebola-lab-guidance.pdf>. (Consultado el 04/11/2014).
 57. Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot M-C, Capron M, Lansoud-Soukate J, Debré P et al. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat Med* 1999; 5:423–426.
 58. Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, Bressler DS, Martin ML, Swanepoel R et al. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179: S177–S187.
 59. Goodman J. Studying "Secret Serums" – Toward Safe, Effective Ebola treatments. *N Engl J Med* 2014; 371:1086–89.
 60. Bishop BM. Potential and Emerging Treatment Options for Ebola Virus Disease. *Ann Pharmacother* 2014 Nov 20.
 61. Hensley LE, Stevens EL, Yan SB, Geisbert JB, Macias WL, Larsen T, et al. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2007; 196(Suppl. 2):S390e9.
 62. Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, Larsen T, Geisbert JB, Paragas J, et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet* 2003; 362:1953e8.
 63. Choi JH, Croyle MA. Emerging targets and novel approaches to Ebola virus prophylaxis and treatment. *BioDrugs* Dec 2013; 27:565e83.
 64. Warren TK, Wells J, Panchal RG, Stuthman KS, Garza NL, Van Tongeren SA, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 2014; 508:402e5.
 65. Elshabrawy HA, Fan J, Haddad CS, Ratia K, Broder CC, Caffrey M, et al. Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah viruses by using a novel high-throughput screening assay. *J Virol* 2014; 88:4353e65.
 66. Oestereich L, Ludtke A, Wurr S, Rieger T, Munoz-Fontela C, Gunther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antivir Res* 2014; 105:17e21.
 67. De Clercq E. A Cutting-Edge View on the Current State of Antiviral Drug Development. *Med Res Rev* 2013 Mar 11. doi: 10.1002/med.21281.
 68. Stahelin RV. Membrane binding and bending in Ebola VP40 assembly and egress. *Front Microbiol* 2014; 5:300.
 69. Binning JM, Wang T, Luthra P, Shabman RS, Borek DM, Liu G, et al. Development of RNA aptamers targeting Ebola virus VP35. *Biochemistry* 2013; 52:8406e19.
 70. Chimerix Inc. Chimerix announces emergency investigational new drug applications for brincidofovir authorized by FDA for patients with Ebola virus disease. <http://ir.chimerix.com/releasedetail.cfm?releaseid=874647>. (Consultado el 21/10/2014).
 71. Olinger Jr GG, Pettitt J, Kim D, Working C, Bohorov O, Bratcher B, et al. Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:18030e5.
 72. Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T, et al. Successful treatment of Ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med* 2012; 4:138ra81.
 73. Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature* 2014; 514(7520):47–53.
 74. Madrid PB, Chopra S, Manger ID, Gilfillan L, Keepers TR, Shurtleff AC et al. A systematic screen of FDA-approved drugs for inhibitors of biological threat agents. *Plos One* 2013; 8(4):e60579.
 75. Johansen LM, Brannan JM, Delos SE, Shoemaker CJ, Stossel A, Lear C et al. FDA-approved selective estrogen receptor modulators inhibit Ebola virus infection. *Sci Transl Med* 2013; 5:190ra79.
 76. Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahmann F et al. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2123–2131.
 77. Patel JM, Snaith C, Thickett DR, Linhartova L, Melody T, Hawkey P

- et al. Randomized doubleblind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care* 2012;16:R231
78. Joffe S. Evaluating Novel Therapies During the Ebola Epidemic. *JAMA* 2014; 312:1299-1300.
 79. Hampton T. Largest-Ever Outbreak of Ebola Virus Disease Thrusts Experimental Therapies, Vaccines Into Spotlight. *JAMA* 2014; 312:987-989.
 80. Fowler RA, Fletcher T, Fischer WA II, Lamontagne F, Jacob S, Brett-Major D et al. Caring for Critically Ill Patients with Ebola Virus Disease. Perspectives from West Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:733-737.
 81. World Health Organization laboratory guidance for the diagnosis of ebola virus disease, interim recommendations. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134009/1/WHO_EDV_GUI-DANCE_lab_14.1_eng.pdf (Consultado el 3/10/2014)
 82. Maurice J. WHO meeting chooses untried interventions to defeat Ebola. *Lancet* 2014 Sep 20; 384(9948):e45-6.
 83. Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, Trefry JD, Lau-Kilby AW, Johnson JD et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against Ebolavirus challenge. *Nat Med* 2014; 20:1126-1129.
 84. Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA, Novik L, Enama ME, Berkowitz NM et al. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2014; Nov 26
 85. Mullard A. Experimental Ebola drugs enter the limelight. *Lancet* 2014; 384:649
 86. Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Ströher U, Grolla A et al. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog* 2007; 3:e2.

Antonio Galiana¹
Laura Sánchez-Guillén¹
Juan Carlos Rodríguez^{2,3}
Rosa Cremades¹
Miguel Santibañez⁴
Rafaela Ferrari¹
Montserrat Ruiz-García¹
Pilar López¹
Gloria Royo^{1,3}

Caracterización de la expresión de genes asociados con el sistema AcrAB/TolC y la permeabilidad de membrana en aislados de *Salmonella* spp. con y sin mutación en *gyrA*

¹Servicio Microbiología. Hospital General Universitario de Elche, Alicante

²Servicio Microbiología. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante

³Departamento de Producción Vegetal y Microbiología. Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante

⁴Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain

RESUMEN

Introducción. Se han estudiado los genes *marA*, *soxS*, *ramA*, *acrB* y *ompF* para caracterizar los mecanismos del sistema de expulsión activa AcrAB/TolC y las alteraciones en la permeabilidad de membrana que reducen la sensibilidad a fluoroquinolonas en *Salmonella* spp.

Métodos. Se detectaron las mutaciones en los genes *marA*, *soxS*, *ramA*, *acrB* y *ompF* y se cuantificó su nivel de expresión en presencia y ausencia de ciprofloxacino calculando su valor de nivel de cambio por qPCR. Los datos se analizaron estadísticamente mediante el programa SPSS 19.0.

Resultados. No se encontraron mutaciones en ninguno de los genes, pero la expresión de los genes reguladores de AcrAB/TolC y del gen estructural *acrB* se vieron afectados por la presencia de ciprofloxacino tanto en las cepas con mutación en *gyrA* como en las cepas silvestres. La activación del gen *marA* en presencia del fármaco fue mayor en las cepas silvestres (nivel de cambio de 0,823) que en las mutantes (nivel de cambio de 0,158; $p=0,049$). Se vio una disminución de la expresión del gen *ompF* en presencia de ciprofloxacino en cepas con mutación (nivel de cambio de -0,949 $p=0,017$).

Conclusión. La disminución de la sensibilidad a fluoroquinolonas en *Salmonella* spp es un proceso complejo, donde intervienen diferentes mecanismos bacterianos. Este estudio encuentra gran diferencia en el grado de participación de los mecanismos estudiados entre las cepas con y sin mutación en *gyrA*. Mientras que las cepas silvestres activan el sistema de expulsión activa, especialmente a través del gen *marA*, las cepas con mutación reprimen la expresión del gen *ompF*, relacionado con las porinas.

Characterization of gene expression associated with both the AcrAB/TolC system and the membrane permeability, in *Salmonella* spp isolates with and without *gyrA* mutation

ABSTRACT

Introduction. The *marA*, *soxS*, *ramA*, *acrB* and *ompF* genes have been studied in order to characterize mechanisms of AcrAB-TolC active efflux pumps and membrane permeability alterations that reduce fluoroquinolones susceptibility in *Salmonella* spp.

Methods. Mutations in *marA*, *soxS*, *ramA*, *acrB* and *ompF* genes were detected, as well as their expression levels in presence and absence of ciprofloxacin, calculating the level of change between them by qPCR. Data were analysed by using SPSS 19.0.

Results. No mutations in these genes were found, but both AcrAB-TolC regulatory genes and structural *acrB* gene expression were affected by ciprofloxacin in both mutant strains and wild type bacterial strains (WT). The activation of the *marA* gene in presence of drug was higher in WT strains (level of change 0.823) than in mutants strains (level of change 0.158; $p=0.049$). In *gyrA* mutants, a reduction in *ompF* gene expression in presence of ciprofloxacin was found (level of change -0.949 $p=0.017$).

Conclusion. The reduction of fluoroquinolones susceptibility in *Salmonella* spp is a complex process, in which several different bacterial mechanisms are involved. This study has found a high difference in the degree of participation among studied mechanisms, between bacterial strains with and without *gyrA* mutation. Whereas WT strains activated efflux pumps especially through *marA* gene, mutants suppressed *ompF* gene expression related to porins.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de expulsión activa son unos de los principales mecanismos bacterianos de resistencia a fármacos y está

Correspondencia:
Dr. Juan Carlos Rodríguez
Hospital General Universitario de Alicante
Sección de Microbiología
C/ Pintor Baeza 10 - 03010 Alicante
Teléfono: 605104019
E-mail: rodriguez_juadia@gva.es

mediado por los transportadores de membrana, siendo sinérgico con otros mecanismos como la alteración en la permeabilidad de membrana¹⁻⁶.

La sobreexpresión de las bombas de expulsión y los cambios en las porinas contribuyen a la reducción de la sensibilidad por disminución de la concentración intracelular de antibiótico y, por ello, es de interés conocer las bases funcionales de estos sistemas para comprender los mecanismos asociados a la disminución de la sensibilidad de los microorganismos^{1,6,7}.

La finalidad de este estudio es proveer datos acerca de la función de los principales genes asociados con el sistema AcrAB/TolC y la permeabilidad de membrana en la disminución de la sensibilidad a fluoroquinolonas en *Salmonella* spp.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cepas. Diez aislados clínicos de *Salmonella enteritidis*, tres de los cuales carecían de mutación en los genes *gyrA*, *gyrB*, *parC* y *parE* y siete con una única mutación en *gyrA*. Ninguna de las diez cepas poseían plásmidos con genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB1*, *qnrB5*, *qnrB19*, *qnrS1*, *qnrC*, *qnrD*) ni *aac* (6')-Ib-cr⁸ (tabla 1). La cepa *Salmonella enterica* ATCC 43971 se utilizó como control para normalizar la qPCR y, así, cuantificar cada gen. Las mutaciones en los genes de la girasa y la presencia de plásmidos fueron caracterizados por secuenciación en la región de DNA previamente descrita⁹.

Estudios fenotípicos. La concentración mínima inhibitoria (CMI) a ciprofloxacino de todos los aislados fue determinada mediante microdilución (Wider, Soria Melguizo, España) y confirmada por dilución en placa, de acuerdo con las guías de CLSI¹⁰.

Detección de mutaciones en genes relacionados con la regulación del sistema de bomba de expulsión activa AcrAB/TolC y en el gen estructural *acrB*. Los genes del operón *marRAB* y *soxRS* y los genes represores *ramR* y *acrR*, involucrados en la regulación de la expresión de *acrAB*, junto con gen estructural *acrB*, fueron amplificados y secuenciados como describe O'Regan et al¹¹.

Cuantificación de los niveles de expresión de los genes *marA*, *soxS*, *ramA*, *acrB* y *ompF*. Se creció cada cepa a 37°C durante toda la noche en medio mínimo MOPS⁵ y se diluyó 100 veces. Después, cada cultivo se incubó en agitación a 37°C con ciprofloxacino (a la mitad de la CMI) y sin antibiótico hasta alcanzar una densidad óptica de 0,6 (aproximadamente a las 6 horas). Los cultivos fueron congelados a -80°C para más tarde extraer el ARN¹².

Tras el tratamiento con DNasa (Ambion, USA), el cDNA de cada muestra fue sintetizado usando 4µl de ARN y la transcriptasa inversa MMLV (Invitrogen, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Este cDNA se utilizó en una qPCR *singleplex* para cada gen utilizando sondas y *primers* diseñados por nuestro laboratorio (tabla 2); la expresión del gen estructural 16S ARNr fue usado como control interno. Se realizó cada medida por triplicado; el valor de la cuantificación se calculó a partir de la media de los tres valores.

Tabla 1		Características de las cepas	
Cepa	CMI ciprofloxacino (mg/L)	<i>gyrA</i>	Grupo
ATCC43971	0,016	WT	Silvestre
c294	0,023	WT	Silvestre
c8245	0,023	WT	Silvestre
c10174	0,032	WT	Silvestre
c238	0,25	D87N	mutación <i>gyrA</i>
c47	0,25	D87N	mutación <i>gyrA</i>
c100	0,38	S83F	mutación <i>gyrA</i>
c107	0,38	S83Y	mutación <i>gyrA</i>
c126	0,5	S83F	mutación <i>gyrA</i>
c212	0,75	S83Y	mutación <i>gyrA</i>
c216	0,75	D87N	mutación <i>gyrA</i>
c81	1	S83F	mutación <i>gyrA</i>

Tabla 2		Primers y sondas usados en la qPCR.	
Primers y sondas	Secuencia 5'-3'		
16s-F	CGTGTGTGAAATGTTGGGTAA		
16s-R	CCGCTGGCAACAAGGATAA		
16s-sonda	TCCCAGCAACGAGCGCAACC		
acrB-F	TGAAGACCAGGGCGTATTCCT		
acrB-R	TTTTGCGTCCGCTCTTG		
acrB-sonda	ACAATGGTCCAGCTCCCCCGG		
soxS-F	CGGAATACACGCGAGAAGGT		
soxS-R	GAGCGCCCGATTITTTGATATC		
soxS-sonda	TGCTGCGATACATAGCCCAGGTCCA		
marA-F	GACCCGGACGTTCAAAAATAT		
marA-R	TCGCCATGCATATTGGTGAT		
marA-sonda	TGATGTGCCGCCACACAATACCG		
ramA-F	CCAGAAGGTGTATGATATTTGTCTCAAG		
ramA-R	GGTTGAACGTGCGGGTAAA		
ramA-sonda	TTGATTCCAGCAAACCTTACGCG		
ompF-F	GACCTACCGTAACTCTGA		
ompF-R	GTCGAACCTCATATGCCATG		
ompF-sonda	TAACCTACGCCATCGCCATTCT		

Análisis estadístico. Los valores del nivel de expresión obtenidos por qPCR para cada gen en ambos tratamientos (presencia y ausencia de ciprofloxacino) fueron dados como valores de nivel de cambio calculados por el método 2^{-ΔΔCt13} y estandarizado por los niveles de expresión de cada gen de la cepa ATCC 43971 en ausencia de antibiótico.

Tabla 3 Incremento de la variable intragrupo y diferencia entre grupos expresada como valor de nivel de cambio

Genes	Grupo	Incremento de la variable intragrupo					Diferencia entre grupos			
		Valor de cambio	SD	95%	CI	p-valor	Valor de cambio	95%	CI	p-valor
<i>soxS</i>	mut <i>gyrA</i>	1,3	0,519	0,867	1,734	0				
	silvestre	1,268	0,245	0,659	1,878	0,012	-0,032	-0,567	0,503	1,00
<i>ramA</i>	mut <i>gyrA</i>	0,843	0,335	0,563	1,124	0				
	silvestre	1,006	0,151	0,63	1,382	0,007	0,163	-0,176	0,501	0,307
<i>marA</i>	mut <i>gyrA</i>	0,158	0,497	-0,258	0,573	0,399				
	silvestre	0,823	0,159	0,427	1,219	0,012	0,67	0,002	1,338	0,049
<i>acrB</i>	mut <i>gyrA</i>	1,092	0,376	0,744	1,44	0				
	silvestre	1,144	0,295	0,41	1,877	0,021	0,052	-0,517	0,621	0,569
<i>ompF</i>	mut <i>gyrA</i>	-0,949	0,362	-1,284	-0,614	0				
	silvestre	0,249	0,239	-0,344	0,842	0,212	1,198	0,664	1,733	0,017

Incremento de la variable intragrupo diferencia entre los valores de cambio en presencia de ciprofloxacino menos el valor en ausencia de los genes de cada grupo. Diferencia entre grupos: diferencia entre el aumento del valor de cambio en el incremento de la variable intragrupo para cada gen entre los grupos.

Se calcularon las medias con su desviación estándar para el valor de nivel de cambio. Se obtuvo el aumento de la variable intragrupo (diferencia entre el valor del nivel de cambio en presencia de ciprofloxacino menos el valor del nivel de cambio en ausencia, para cada gen en ambos grupos) y se utilizó la t de Student para los pares de datos, calculándose su IC95%. Además, se hizo un análisis de grupos independientes para cada gen en el que se analizaron los valores de nivel de cambio obtenidos a partir de la diferencia del incremento de la variable intragrupo entre el grupo silvestre (WT) menos grupo con mutación en *gyrA*, analizándose mediante un test no paramétrico (Mann Whitney's U test). Se obtuvo el IC95% de los valores de estas diferencias entre grupos, considerándose estadísticamente significativo un p-valor de 0,05, siendo todos los test bilaterales. Los datos se analizaron estadísticamente mediante el programa informático SPSS 19.0.

RESULTADOS

No se encontraron mutaciones en los genes asociados con la regulación de la bomba de flujo AcrAB/TolC estudiado, ni se encontraron mutaciones en el gen estructural *acrB* en ninguna de las cepas.

Se observó que la expresión de los genes *soxS*, *ramA*, *marA* y *acrB* aumentaba después de la exposición a ciprofloxacino en todas las cepas estudiadas en ambos grupos, mientras que la expresión del gen *ompF* se reprimía en el grupo de cepas con mutación en *gyrA* (tabla 3, figura 1). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de expresión de los genes *soxS*, *ramA* o *acrB* después de la exposición a

ciprofloxacino entre el grupo con mutación en *gyrA* y el grupo WT, como se muestra en las diferencias entre los valores de los grupos (tabla 3).

En el caso del gen *marA*, los valores de la diferencia del nivel de cambio entre los grupos fueron estadísticamente significativos (0,670; p=0,049), siendo la expresión de este gen mayor en el grupo WT en presencia de ciprofloxacino como muestran los valores de la variable intragrupo (0,823) si se comparan con el grupo con mutación en *gyrA* (0,158) (tabla 3, figura 1).

La expresión del *ompF* asociado con la permeabilidad de membrana muestra un patrón muy diferente. Seguido a la exposición de ciprofloxacino, se encontró que el gen era reprimido solo en el grupo que contenía mutación en *gyrA* como muestran los valores de nivel de cambio del incremento de la variable intragrupo (-0,949), encontrándose diferencias estadísticamente significativas cuando eran analizados los valores de nivel de cambio entre grupos (1,198, p=0,017) (tabla 3, figura 1).

DISCUSIÓN

La disminución de la sensibilidad a fluoroquinolonas en *Salmonella* spp es un serio problema de salud en aumento, asociado a fallo terapéutico tras el tratamiento con estos antibióticos en algunos procesos infecciosos causados por este patógeno.

Este fenómeno ocurre debido a la interacción de diferentes mecanismos bacterianos, siendo el más importante la presencia de mutaciones en el gen *gyrA*. La alteración en la permeabilidad de la membrana y la actividad de los sistemas de expulsión activa están también involucrados e incluso se han llegado a asociar a fenómenos de multiresistencia^{9,14}.

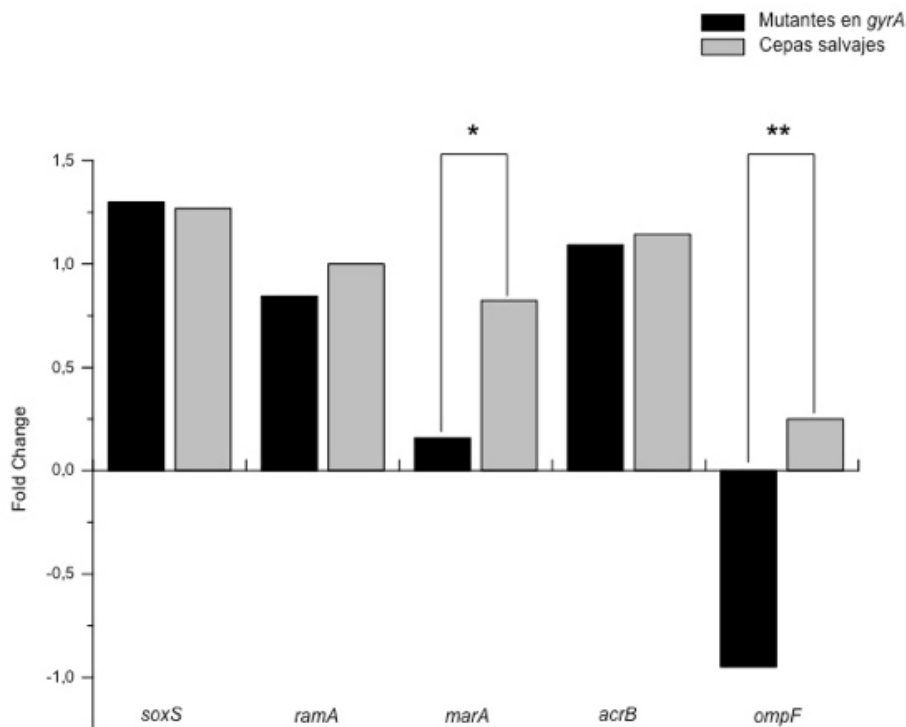


Figura 1 Incremento de la variabilidad intragrupo

* El nivel de expresión de *marA* es mayor en WT que en cepas con mutación en *gyrA* ($p=0,049$).

** El nivel de expresión de *ompF* es mayor en cepas con mutación en *gyrA* que en cepas silvestre ($p=0,017$).

Debido a la complejidad de estos dos últimos mecanismos, no se conoce bien su implicación¹⁵ y en nuestro trabajo se destaca la marcada diferencia entre cepas con y sin mutaciones en *gyrA*. En cepas sin mutación en *gyrA*, principalmente se activan los sistemas de expulsión activa estudiados, especialmente a través de los genes *marA*, mientras que cepas con mutación combinan la protección ofrecida por dicha mutación con la activación de los sistemas de expulsión activa y la represión de los genes asociados con la porina más importante en la membrana bacteriana (OmpF) que, probablemente, es regulada por el sensor de osmolaridad EnyZ¹⁶, ya que, durante el estudio, las cepas con mutación en *gyrA* fueron expuestas a concentraciones extracelulares de ciprofloxacino mayores que las de cepas WT. Esta diferencia contribuye a un mejor conocimiento de la secuencia temporal y la interacción entre los diferentes mecanismos de resistencia y complementa los datos previamente aportados por Singh et al¹⁷. Este último, muestra que la resistencia temprana de bajo nivel a fluoroquinolonas es conferida por la sobreexpresión de *acrAB* y precede y facilita el desarrollo de un nivel de resistencia alto mediado por la(s) mutación(es)¹⁸.

Por generación espontánea de mutantes, en un modelo *in vitro* de exposición repetida a fluoroquinolonas de cepas sensibles, se comprobó que RamA juega un papel predominante en la resistencia a ciprofloxacino mediante el aumento del nivel

de los genes *acrAB*¹⁹⁻²⁰. Estos datos se complementan por los obtenidos en nuestro estudio donde se muestra que los genes de *marA* tienen diferencias en la expresión entre muestras clínicas susceptibles a fluoroquinolonas y aquellas con sensibilidad reducida a estos compuestos. Estos datos pueden formar la base para el diseño de sistemas inhibitorios de los dos genes aplicables a la práctica clínica en el futuro.

Se conoce que en los mutantes con sensibilidad disminuida a fluoroquinolonas, los niveles transcripcionales de *ramA* están directamente asociados con el aumento en la expresión de la bomba de flujo para múltiples fármacos AcrAB-TolC y la disminución de la expresión de la proteína OmpF de la porina²¹. Nuestro estudio confirma que el gen para la proteína OmpF de la porina está reprimido en cepas con mutaciones en *gyrA*, por lo que ambos mecanismos pueden estar interrelacionados. Este fenómeno puede deberse a una disminución o bloqueo completo de la síntesis, a la expresión de una proteína de porina alterada o a una expresión alta de los sistemas de expulsión activa; *marA* y *ramA* puedan desencadenar una compleja cascada de regulación para controlar la permeabilidad de membrana^{22,23}. Aunque nuestros datos reflejan que este complejo fenómeno difiere dependiendo de si hay o no mutación en el gen *gyrA*, futuros estudios deberán demostrar dicha dependencia y averiguar el papel que juega la osmolaridad del medio extracelular en la regulación de los sistemas de permeabilidad de membrana en presencia de antibióticos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está subvencionado en parte por la Fundación de la Comunidad Valenciana para la investigación biomédica, la docencia y la cooperación internacional y el desarrollo del Hospital General Universitario de Elche. FIBELX-CO11/01 y AP-169/11 (Consejería de Sanitat. Generalitat Valenciana).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Nada que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhardwaj AK, Mohanty P. Bacterial efflux pumps involved in multidrug resistance and their Inhibitors: rejuvenating the antimicrobial chemotherapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2012; 7:73-89.
2. Baucheron S, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A. Role of TolC and parC mutation in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* DT204. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:657-9.
3. Piddock LJ, White DG, Gensberg K, Pumbwe L, Griggs DJ. Evidence for an efflux pump mediating multiple antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3118-21.
4. Ricci V, Piddock LJ. Ciprofloxacin selects for multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* mediated by at least two different pathways. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:909-16.
5. Fabrega A, Sanchez-Céspedes J, Soto S, Vila J. Quinolone resistance in the food chain. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 307-15.
6. Wain J, Kidgell C. The emergence of multidrug resistance to antimicrobial agents for the treatment of typhoid fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98:423-30.
7. Nikaido H, Pagès JM. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 2012; 36:340-63.
8. Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park CH, Jacoby G, Barrett TJ et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in non-Typhi serotypes of *Salmonella enterica*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 297-304.
9. Ferrari R, Cremades R, Galiana A, Oliveira T, Rodríguez JC. Mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Salmonella* spp. *Curr Drug Ther* 2011; 6: 51-54.
10. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty second informational supplement M100-522. 2012.
11. O'Regan E, Quinn T, Pagès JM, McCusker M, Piddock L, Fanning S. Multiple regulatori pathways associated with high-level ciprofloxacin and multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis*: involvement of *ramA* and other global regulators. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1080-7.
12. Bailey AM, Webber MA, Piddock LJ. Medium plays a role in determining expression of *acrB*, *marA*, and *soxS* in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1071-4.
13. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 2008; 3: 1101-8.
14. Swick MC, Morgan-Linnell SK, Carlson KM, Zechiedrich L. Expression of multidrug efflux pump genes *acrAB-tolC*, *mdfA*, and *norE* in *Escherichia coli* clinical isolates as a function of fluoroquinolone and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:921-4.
15. Spengler G, Rodrigues L, Martins A, Martins M, McCusker M, Cerca P et al. Genetic response of *Salmonella enterica* serotype *Enteritidis* to thioridazine rendering the organism resistant to the agent. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:16-21.
16. Guillier M, Gottesman S, Storz G. Modulating the outer membrane with small RNAs. *Genes Dev* 2006; 20:2338-48.
17. Singh R, Swick MC, Ledesma KR, Yang Z, Hu M, Zechiedrich L et al. Temporal Interplay between Efflux Pumps and Target Mutations in Development of Antibiotic Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1680-5.
18. Meng J, Bai H, Jia M, Hou Z, Xue X, Zhou Y et al. Restoration of antibiotic susceptibility in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* by targeting *acrB* with antisense phosphorothioate oligonucleotide encapsulated in novel anion liposome. *J Antibiot (Tokyo)* 2012; 65:129-34.
19. Sun Y, Dai M, Hao H, Wang Y, Huang L, Almofti YA et al. The role of RamA on the development of ciprofloxacin resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:101-10.
20. Kehrenberg C, Cloeckaert A, Klein G. Decreased fluoroquinolone susceptibility in mutants of *Salmonella* serovars other than *Typhimurium*: detection of novel mutations involved in modulated expression of *ramA* and *soxS*. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1175-80.
21. Zheng J, Tian F, Cui S, Song J, Zhao S, Brown EW et al. Differential gene expression by RamA in ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhimurium*. *PLoS One* 2011; 6:e22161.
22. Abouzeed YM, Baucheron S, Cloeckaert A. RamR mutations involved in efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2428-34.
23. Davin-Regli A, Bolla JM, James CE, Lavigne JP, Chevalier J, Garnotel E et al. Membrane permeability and regulation of drug "influx and efflux" in enterobacterial pathogens. *Curr Drug Targets* 2008; 9:750-9.

Marta Moreno-Gómez¹
Montserrat Alonso-Sardón²
Helena Iglesias-de-Sena²
Luciana Lucena Aranha de
Macêdo³
José Antonio Mirón-Canelo²

Seguimiento prospectivo de los resultados del tratamiento antituberculoso

¹Servicio Territorial de Sanidad. Junta de Castilla y León.

²Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica. Universidad de Salamanca.

³Dpto. Ciencias Farmacéuticas. Universidade Federal da Paraíba (Brasil).

RESUMEN

Objetivo. Analizar los resultados del tratamiento antituberculoso en un Área de Salud del Sistema Nacional de Salud.

Material y Métodos. Estudio de seguimiento prospectivo de pacientes de tuberculosis atendidos en la Atención Hospitalaria del Área de Salud de Salamanca. El período de inclusión de los casos en el estudio fue de 6 meses. La historia clínica constituyó la fuente básica de datos, cuya información se complementó con una entrevista clínica al paciente. Adicionalmente, se emplearon los registros microbiológicos para clasificar los resultados terapéuticos en resultado satisfactorio (RS), resultado potencialmente insatisfactorio (RPI) y fallecimiento. Cumplieron los criterios de inclusión 146 pacientes; fueron entrevistados 108. La edad media fue de 49 años y el 29,6% (32/108) presentaba algún factor social de riesgo (FSR).

Resultados. El nivel de RS fue del 55,6% (IC95%: 55,6±9); ancianos jóvenes, vivir en familia y pautas de 6 meses se asociaron con los RS. La proporción de RPI fue del 40,7% (IC95%: 40,7±9); edad adulta, residir en otras provincias, vivir solo, comorbilidad, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo y sociopatía aumentaron la probabilidad de RPI. En la regresión logística, las variables del modelo final para RPI fueron adulto, comorbilidad y FSR, mientras que las condiciones institucionales se asocian a la mortalidad.

Conclusiones. La tasa de RS es mejorable. El nivel de RPI está condicionado por las altas tasas de pérdidas, 31,5% (IC95%: 31,5 ± 9), por lo que deben establecerse medidas para su reducción y así mejorar la efectividad del tratamiento global.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis; Entrevista clínica; Resultados del tratamiento; Incumplimiento terapéutico.

Prospective follow-up of results of tuberculosis treatment

ABSTRACT

Objective. The aim of the study was to analyze tuberculosis treatment outcomes in a health area of the National Health System.

Material and Methods. Analytical cohort study of tuberculosis' cases treated in the hospital care of the health area of Salamanca (Spain) 6 months. The clinical record constituted the basic source of data, whose information was complemented by a clinical interview to the patient. The microbiological records were additionally used for classifying the therapeutic outcomes in satisfactory outcome (SO), potentially unsatisfactory outcome (PUO) and death. A total of 146 patients met the inclusion criteria; 108 patients were interviewed. Their average age was 49 years. Out of them, 29.6% (32/108) showed some social risk factor (SRF).

Results. The SO level was 55.6% (IC 95%: 55.6±9); the variables associated with the SO were young elderly patients, living in family and patterns of 6 months. The PUO proportion stood at 40.7% (IC 95%: 40.7±9); the variables which increased the PUO probability were adulthood, residing in other provinces, living alone, comorbidity, human immunodeficiency virus (HIV), alcoholism and social maladjustment. The variables included in the final model for PUO in logistic regression were adult, comorbidity and SRF, while the institutional conditions associated the mortality.

Conclusions. The SO rates can be improved. The PUO level is conditioned by high loss rates, 31.5% (95% CI: 31.5 ± 9), so measures should be established for reduction and improve the effectiveness of the overall treatment.

KEY WORDS: Tuberculosis; Clinical interview; Treatment outcomes; Therapeutic failure.

Correspondencia:
José Antonio Mirón Canelo.
Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Salamanca.
Campus Miguel de Unamuno. Avda. Alfonso X El Sabio s/n.
37007-Salamanca (Spain).
Tfno.: +34 923294540 - E-mail: miroxx@usal.es

INTRODUCCIÓN

Analizar y evaluar los resultados del tratamiento son elementos fundamentales de cualquier programa de control de la tuberculosis (TB), pues permite conocer su efectividad y conocer si se cumplen los objetivos del mismo^{1,2}.

A pesar de que existe una normativa estandarizada para la monitorización de los resultados del tratamiento de enfermos tuberculosos^{3,4}, su evaluación no es frecuente o, al menos, no se hace de forma sistemática en todos los casos.

En España, la situación es similar a la expuesta y, aunque la variable *resultados del tratamiento* está incluida en los protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)⁵, tal información no se recoge en la mayoría de los casos declarados en el ámbito nacional⁶.

El objetivo de este trabajo ha sido valorar los resultados del tratamiento de los pacientes diagnosticados de TB, siguiendo las recomendaciones de la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICter), y las modificaciones posteriores del grupo EuroTB.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para conseguir el objetivo propuesto, se realizó un estudio analítico de seguimiento prospectivo, en el que se incluyeron todos los casos de TB atendidos en la Atención Hospitalaria del Área de Salud de Salamanca. El período de inclusión comprendió 6 meses y la fecha de inclusión en el estudio fue la de prescripción del tratamiento específico. Los pacientes fueron seguidos hasta el final de la terapia, independientemente del tiempo de desenlace previsto para la misma.

Se consideró caso, tal como define la RENAVE⁵, a todo paciente que cumpliera los dos criterios siguientes: a) presencia de signos o síntomas compatibles con enfermedad tuberculosa de cualquier localización, sin otra causa que los explicase tras una evaluación diagnóstica completa; y b) prescripción de tratamiento antituberculoso estándar, habitualmente con tres o más fármacos.

Se admitió como indispensable para la inclusión del paciente que tuviera historia clínica hospitalaria y que ésta recogiese información básica sobre el diagnóstico y la instauración del tratamiento específico. No obstante, todos los pacientes con confirmación de la enfermedad se consideraron en la estimación de la incidencia⁷. Se excluyeron, por el contrario, para su cálculo los individuos derivados a los hospitales del Área desde otras provincias.

Para recopilar todos los posibles casos de TB, se realizó una búsqueda activa y periódica, en la que se rastrearon diversas fuentes hospitalarias posibles de información: Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias, Laboratorios de Microbiología o de Análisis Clínicos, según el centro, Servicio de Anatomía Patológica, Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) e Instituciones Penitenciarias (IIPP).

La información básica para la caracterización de los ca-

sos de TB y de su situación clínico-epidemiológica se obtuvo a partir de la historia clínica (fuente inicial de datos), en base a la cual, se hizo también un seguimiento exhaustivo de los enfermos a lo largo del tratamiento. Los registros microbiológicos se emplearon como fuente complementaria para el análisis de los resultados terapéuticos.

Se elaboró, además, un cuestionario para la entrevista clínica al paciente, con el fin de contrastar y complementar los datos de la historia clínica. La entrevista se efectuó en la fase de continuación y seguimiento del tratamiento, en el servicio encargado del control de la TB (Servicio de Infecciosas, Medicina Interna). El consentimiento informado para participar en el estudio se solicitó a los pacientes de forma oral, cuando comparecían a la cita de su consulta, garantizando el principio ético de Autonomía del Paciente.

Se incluyeron en *factor social de riesgo* (FSR), los casos de aislamiento social y/o de inmigración⁸. Se consideraron enfermos con aislamiento social los sujetos con anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alcohólicos, usuarios de drogas vía parenteral (UDVP), reclusos, indigentes e inadaptados sociales. Se consideró infección VIH como FRS por su frecuente asociación al consumo de alcohol y otras drogas que condicionan su aislamiento social. Se definió inadaptación social como *"toda anomalía del comportamiento social por falta de apoyos familiares, económicos, materiales, que conlleva abandono físico, baja autoestima y baja afectividad"*. Se consideraron inmigrantes los pacientes que residían en España desde hacía 5 años o menos, antes del diagnóstico de TB. No se incluyeron como FSR los casos en que se constataba alguno esos factores únicamente en el pasado.

Cumplieron los criterios de inclusión 146 pacientes, de los cuales fueron entrevistados 108 pacientes. El resto, 27 no pudieron ser localizados durante el seguimiento al no acudir a consultas, 1 no aceptó participar en el estudio y 10 fallecieron durante el tratamiento, antes de la entrevista.

Los *resultados del tratamiento* se definieron según la clasificación del comité de expertos de la OMS y la UICter³, con las modificaciones posteriores introducidas por el grupo EuroTB⁴; de acuerdo a ambas normativas, se definieron las categorías de curación, tratamiento completo, fracaso, abandono, tratamiento prolongado, pérdida, traslado y fallecimiento, que se agruparon, para su análisis, en Resultado Satisfactorio (RS), compuesto por todos los pacientes que completaron el tratamiento inicial en un período de tiempo no superior a 3 meses desde la fecha prevista de su finalización; incluye las categorías de curación y tratamiento completo. Resultado Potencialmente Insatisfactorio (RPI), que comprende los pacientes en los que no se tenía constancia de que hubiesen completado correctamente el tratamiento en un período de tiempo de 3 meses después del teórico final; agrupa los resultados de fracaso, abandono, traslado, tratamiento prolongado y pérdida; y fallecimiento.

El programa empleado para el procesamiento y análisis de los datos fue el SPSS. De forma previa, se realizó un preestudio de la muestra, para detectar asimetrías y casos atípicos. Se

Resultado tratamiento	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%
Curación	18	16,7	16,7 ± 7
Tratamiento completo	42	38,9	38,9 ± 9
Fracaso	0	0,0	0,0 ± 0
Abandono	1	0,9	0,9 ± 2
Tratamiento prolongado	4	3,7	3,7 ± 4
Pérdida	34	31,5	31,5 ± 9
Traslado	5	4,6	4,6 ± 4
Fallecimiento	4	3,7	3,7 ± 4
TOTAL	108	100,0	100,0 ± 0

IC: Intervalo de Confianza

trataron y recodificaron las variables *problemáticas*, y se efectuaron contrastes de normalidad, a través de las pruebas de bondad de ajuste de *Kolmogorov-Smirnov* y de *Shapiro-Wilk*, que permitieron aceptar que los datos proceden de una población normal. El tratamiento estadístico de la información comprendió, un estudio descriptivo de frecuencias de todas las variables y la estadística descriptiva de las variables cuantitativas, a través de medidas de tendencia central, de dispersión y de orden, según el caso. Posteriormente, se realizó el estudio de asociación de variables, utilizando las pruebas paramétricas y no paramétricas necesarias; la medida de la asociación entre las variables cualitativas se realizó con el estadístico de contraste χ^2 de *Pearson* y el cálculo de las *Odds Ratio*⁷ (OR). Por último, aquellas variables con significación estadística fueron estudiadas mediante regresión logística, utilizando un procedimiento tipo *forward* (hacia adelante), basado en la prueba de la razón de verosimilitudes (*likelihood ratio test*). La verificación de bondad del ajuste del modelo final se fundamentó en las directrices de *Hosmer* y *Lemeshow*. Las variables dependientes fueron las distintas categorías de resultados finales del tratamiento. El nivel de significación estadística asumido en la investigación fue del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La relación hombre/mujer en los pacientes entrevistados fue de 1,6:1, con edad media de 48,7 años (DE=23,96 años). La curva de distribución por grupos de edad evidenció un patrón bimodal, con máxima incidencia entre los 25-34 años y los 35-54 años (19,4% en cada categoría), prácticamente en el mismo nivel que entre los 75-84 años (18,5%). La mayor parte de los enfermos (102/108; 94,4%) pertenecen al Área de Salud de Salamanca. En el 75,9% de los casos (82/108) el enfermo vivía con familiares y el 13,9% (15/108) estaba institucionalizado. Se corroboró la existencia de al menos un FSR para la falta de cumplimiento terapéutico en el 29,6% de los casos (32/108);

Resultado tratamiento	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%
Curación	18	12,3	12,3 ± 5
Tratamiento completo	44	30,1	30,1 ± 7
Fracaso	0	0,0	0,0 ± 0
Abandono	4	2,7	2,7 ± 3
Tratamiento prolongado	4	2,7	2,7 ± 3
Pérdida	52	35,6	35,6 ± 8
Traslado	10	6,9	6,9 ± 4
Fallecimiento	14	9,6	9,6 ± 5
TOTAL	146	100,0	100,0 ± 0

IC: Intervalo de Confianza

el 34,4% (11/32) presentaba más de un FSR. Los FSR más frecuentemente hallados en nuestra serie fueron inmigración, alcoholismo y coinfección por el VIH. Se constataron antecedentes personales y/o familiares de TB en el 37% (40/108); en el 40% (16/40), antecedentes en el propio paciente, de los cuales en el 56,2% (9/16) el tratamiento previo había sido completado. En el 71,3% de los casos (77/108) el diagnóstico definitivo de la enfermedad fue un diagnóstico de certeza con cultivo positivo. Hubo afectación pulmonar en el 62% (67/108), que apareció combinada con localizaciones en otros órganos o sistemas en el 9,3% (10/108). La pauta de tratamiento más utilizada fue la 6 meses, en el 63% de los pacientes (68/108); en el 89,7% (61/68) se prescribió una fase intensiva con 3 fármacos, que se acompañó de una cuarta droga en el 10,3% restante (7/68). En el 11,1% de los sujetos (12/108) no se pudo conocer el esquema terapéutico. El tratamiento antituberculoso fue autoadministrado en el 88% (95/108).

En el 55,6% de los pacientes evaluados (60/108) se constató un RS; en el 40,7% de los casos (44/108), un RPI; y en el 3,7% restante, el sujeto falleció (4/108). El análisis de estos grupos reveló que el 55,6% de los RS se componía de una proporción mayor de enfermos incluidos en tratamiento completo (38,9%; 42/60) que en curación (16,7%; 18/60) (tabla 1).

El 40,7% de los RPI se distribuye en: un 31,5% (34/44) no se registraron consultas hospitalarias en la historia clínica o, de hacerlo, no hasta el final de la terapia (pérdida), un 4,6% de enfermos (5/44) fue derivado sin conocerse el resultado (traslado), todos estos no pertenecientes al Área de Salud, un 3,7% (4/44) en el que se prolongó el tratamiento y un 0,9% (1/44) con constancia de abandono, sin intentos terapéuticos posteriores. Si examinásemos el resultado terapéutico final de

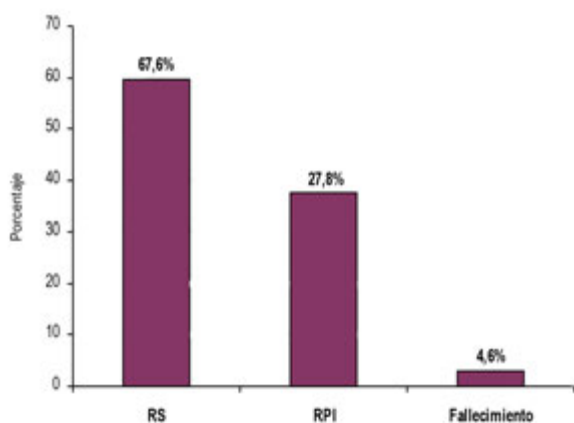


Figura 1 Resultados del tratamiento (complementados con información de sistema de EDO)

RS: resultado satisfactorio; RPI: resultado potencialmente insatisfactorio

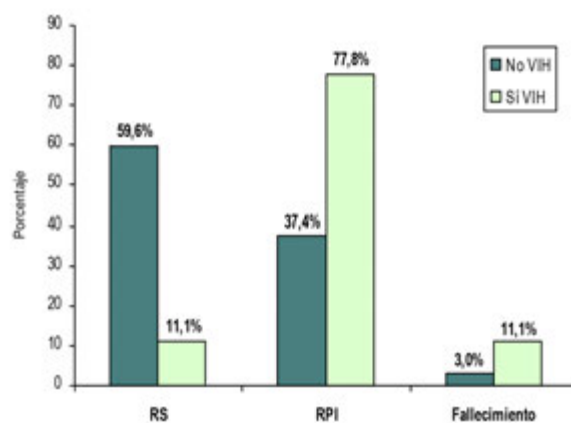


Figura 2 Distribución de casos según resultados del tratamiento e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RS: resultado satisfactorio; RPI: resultado potencialmente insatisfactorio.

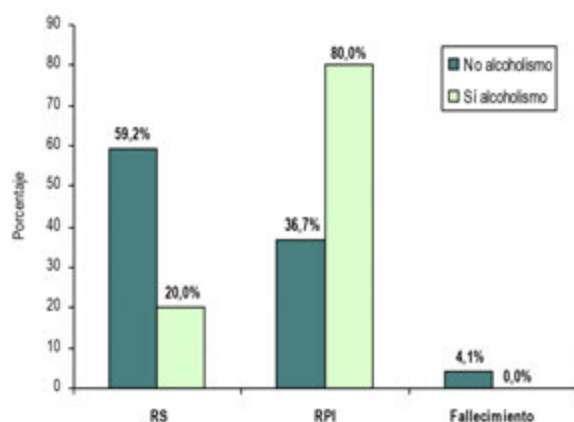


Figura 3 Distribución de casos según resultados del tratamiento y alcoholismo

RS: resultado satisfactorio; RPI: resultado potencialmente insatisfactorio

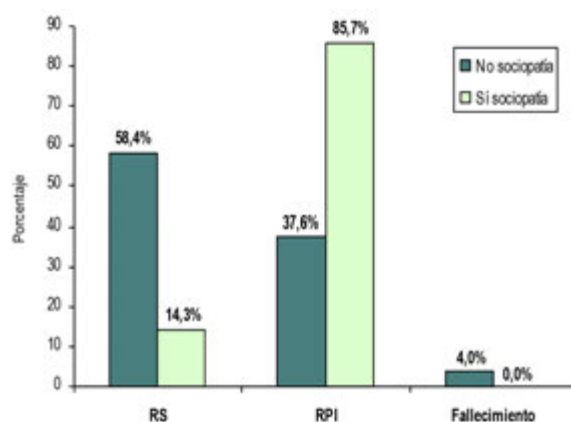


Figura 4 Distribución de casos según resultados del tratamiento y sociopatía

RS: resultado satisfactorio; RPI: resultado potencialmente insatisfactorio

los pacientes con tratamiento prolongado (3,7%) sin límite temporal, en 3 sujetos (75%) se pudo verificar que terminaron correctamente la terapia específica; asumiendo esta premisa, la proporción de RS se elevaría hasta el 58,3% (63/108), disminuyendo la de RPI, que se situaría en el 38% (41/108).

Si se analizan los resultados incluyendo a aquellos pacientes en los que no se pudo efectuar nuestro control por no haber sido localizados durante el seguimiento o por haber fallecido antes del mismo, y no únicamente a los entrevistados, los resultados terapéuticos variarían (tabla 2). Además, si considerásemos de forma conjunta nuestra información y la del

sistema de EDO (Enfermedades de Declaración Obligatoria), los resultados del tratamiento en los 108 enfermos entrevistados mejorarían respecto a los revelados por la historia clínica hospitalaria, situándose en un 67,6% de RS (73/108), un 27,8% de RPI (30/108) y un 4,6% de fallecimientos (45/108); y ello teniendo en cuenta que el nivel de pérdidas podría disminuir aún más cuando se establezcan oficialmente los resultados terapéuticos correspondientes, con el consecuente descenso de los RPI (figura 1).

El análisis bivalente constató diferencias estadísticas significativas entre los resultados del tratamiento y algunas de

Tabla 3		
Diferencias estadísticamente significativas en resultados del tratamiento		
Variables	Resultados tratamiento	Resultados tratamiento
	(3 categorías) ²	(8 categorías) ²
	Valor de p < 0,05	Valor de p < 0,05
Edad (4 categorías) ¹	0,007	---
Edad (8 categorías) ¹	0,014	0,014
Lugar de residencia	0,041	0,000
Situación social	0,001	0,003
Comorbilidad	0,011	---
FSR	0,003	0,000
Número FSR	0,010	0,000
Infección por VIH	0,016	---
Alcoholismo	0,029	0,033
UDVP	---	0,002
Sociopatía	0,043	0,000
Localización anatómica	---	0,000
Pauta tratamiento	0,000	0,000

FSR: factor social de riesgo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; UDVP: usuario de drogas vía parenteral.

¹Edad categorizada según la OMS: 8 categorías: infancia (1-10), adolescencia/juventud (11-24), adulto joven (25-34), adulto (35-54), adulto maduro (55-64); anciano joven (65-74), anciano (75-84) y anciano añoso (≥85); 4 categorías: infancia (1-10), adolescencia/juventud (11-24), adulto (25-64) y anciano (≥65).

²Resultados tratamiento tipificados según la OMS y la UICITER: 8 categorías: curación, tratamiento completo, fracaso, abandono, tratamiento prolongado, pérdida, traslado y fallecimiento; 3 categorías: resultados satisfactorio (RS), resultado potencialmente insatisfactorio (RPI) y fallecimiento.

las variables detalladas anteriormente (tabla 3). En los casos con significación, se estimó la fuerza de la asociación, a través del cálculo de las OR, cuyos resultados, para la categoría RPI, se muestran en la tabla 4. Las figuras 2, 3 y 4 detallan los desenlaces terapéuticos de los sujetos con FSR en los que se hallaron diferencias significativas. Dentro de los RPI, las pérdidas se relacionaron con la institucionalización (p=0,000; OR=2,9), con la presencia de FSR (p=0,002; OR=3,9) y con el hábito alcohólico activo (p=0,042; OR=3,7); los traslados, con estas 2 últimas variables, es decir, con FSR (p=0,012; OR=10,7) y consumo enólico activo (p=0,015; OR=7,9), además de con el alcoholismo previo (p=0,016; OR=12,6) y la sociopatía (p=0,000; OR=133,3); y los tratamientos prolongados, con la condición de ex-alcohólico (p=0,006; OR=17,0).

El estudio del grado de asociación entre las variables y la categoría fallecimiento reveló que las edades superiores a los 84 años (p=0,022; OR=11,2) y los pacientes institucionalizados (p=0,010; OR=9,0) fueron los grupos que presentaban mayor riesgo de fallecimiento.

El global de ancianos (p=0,004; OR=3,5) y el grupo de an-

Tabla 4		Medida de la asociación entre RPI y distintas variables			
Variables	p < 0,05*	OR*	IC 95%*		
			Limite inferior	Limite superior	
Edad (4 categorías) ¹					
Adulto	0,000	4,552	1,989	10,419	
Anciano	0,000	0,179	0,066	0,482	
Edad (8 categorías) ¹					
Adulto maduro	0,003	7,971	1,630	38,981	
Anciano	0,037	0,300	0,093	0,970	
Otras provincias	0,029	8,077	1,910	71,727	
Situación social					
Paciente vive solo	0,018	5,865	1,157	29,735	
Paciente no vive solo	0,013	0,324	0,130	0,807	
Comorbilidad	0,019	2,838	1,172	6,874	
FSR	0,001	4,399	1,828	10,589	
Infección por VIH	0,018	5,865	1,157	29,735	
Alcoholismo	0,008	6,889	1,387	34,223	
Sociopatía	0,012	9,947	1,153	85,820	
Pauta de 6 meses	0,000	0,160	0,068	0,379	

FSR: factor social de riesgo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

*p: probabilidad o significación asintótica asociada al estadístico χ^2 de Pearson; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

¹Edad categorizada según la OMS: 8 categorías: infancia (1-10), adolescencia/juventud (11-24), adulto joven (25-34), adulto (35-54), adulto maduro (55-64); anciano joven (65-74), anciano (75-84) y anciano añoso (≥85); 4 categorías: infancia (1-10), adolescencia/juventud (11-24), adulto (25-64) y anciano (≥65).

cianos jóvenes, en particular (p=0,040; OR=4,6), los pacientes que vivían en familia (p=0,001; OR=4,9) y las pautas de 6 meses de tratamiento (p=0,000; OR=8,3) fueron las variables más asociadas a la consecución de un RS.

En el análisis multivariante (tabla 5), las variables predictivas de RPI fueron edad adulta (p=0,038; OR=8,5), comorbilidad (p=0,038; OR=8,5) y presencia de FSR (p=0,038; OR=8,5). Los pacientes institucionalizados (p=0,009; OR=23,0) se revelaron, en la regresión logística, como el factor más correlacionado con el fallecimiento.

DISCUSIÓN

Los resultados del tratamiento antituberculoso observados evidencian que el porcentaje de curación obtenido, en enfermos con baciloscopia de esputo positiva en el diagnóstico, se situó en el 36,1%, aunque la negativización pudo constatarse en el 72,2%. La tasa de curación se elevaría al 50%, si excluyésemos a los pacientes catalogados como pérdida por no poder establecer el resultado terapéutico. Además, si se estudiaran

Tabla 5 | Análisis de regresión logística. Relación entre RPI y fallecimiento respecto a distintas variables

Variables	β^*	P*	OR*	IC 95%*	
				Límite inferior	Límite superior
RPI					
Adulto	1,199	0,008	3,317	1,364	8,065
Comorbilidad	0,991	0,042	2,695	1,034	7,021
FSR	1,135	0,021	3,110	1,187	8,147
Fallecimiento					
Paciente institucionalizado	3,135	0,009	23,000	2,212	239,188

FSR: factor social de riesgo

* β : coeficiente de regresión; p: probabilidad o significación asintótica asociada al estadístico χ^2 de Pearson; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

de forma conjunta los enfermos con baciloscopia y/o cultivo diagnóstico positivo, el nivel de curación sería aún inferior, con un 34% de enfermos curados, si bien en el 66,7% de los casos en los que ambos eran positivos se objetivó la conversión tanto en visión directa como en el cultivo posterior; de los sujetos en los que únicamente éste era positivo, la negativización se constató en el 70,6%.

Los datos revelan una proporción considerable de pacientes en los que no existe constancia de haberse verificado la conversión bacteriológica del esputo. Este aspecto, pese a la dificultad que entraña conseguir muestras de ese tipo, debería disminuirse, sobre todo, en bacilíferos, pues su poder de transmisión deriva en más casos y tiene relevancia en la Salud Pública de la zona y del país.

Por su parte, los RPI, que representan el 40,7% (IC95%:40,7 \pm 9), están mayoritariamente definidos por un elevado número de pérdidas, que supuso el 31,5% del total y el 77,3% de los RPI. Sorprenden las altas cifras de pacientes en los que no se pudo establecer el resultado terapéutico a través de la historia clínica, y más si tenemos en cuenta la metodología empleada en este trabajo con el complemento de la entrevista en la fase de seguimiento del tratamiento. Esto se puede explicar por el gran número de pacientes que no va a las revisiones clínicas una vez pasada la etapa aguda. No obstante, estos resultados deben valorarse con cautela al considerar que pueden existir pacientes que fueron derivados desde el inicio de la terapia a su médico de familia, de modo que enfermos dados por perdidos podría haber existido seguimiento hospitalario en los primeros meses y posteriormente en la Atención Primaria. En consecuencia, se desconoce el resultado del ámbito hospitalario, si bien su derivación no debería justificar el desconocimiento del desenlace terapéutico. Esperemos que la implantación generalizada del sistema informático y otras herramientas y/o TICs (Tecnologías de la Información y la Comunicación)^{9,10}, permitan mejorar la interconexión de niveles y la continuidad asistencial.

La repercusión que tiene el conocer el resultado del tratamiento en los entrevistados, si excluimos a los enfermos perdidos en el seguimiento; se constataría un aumento hasta el

81,1% de RS y un detrimento de los RPI, que sería del 13,5%. Según las recomendaciones internacionales³ sería apropiado estudiar la situación y determinar las causas de los RPI.

La contribución del resto de grupos al cómputo global de casos y los resultados insatisfactorios fue notablemente inferior; los traslados suponen sólo el 4,6% y el 11,4% de los RPI, todos ellos en pacientes de otras provincias que regresaron a su lugar de origen; los tratamientos prolongados, el 3,7% y el 9,1%, respectivamente; y los abandonos, el 0,9% y el 2,3%, en el mismo orden. Por tanto, la reducción del nivel de RPI pasa por la disminución de las pérdidas, esto es, conocer el resultado terapéutico.

La tasa de fallecimientos fue del 3,7%. Sin embargo, al asumir las premisas de otros trabajos, el nivel de fallecidos ascendería al 9,6%, en nivel similar a otros países de nuestro entorno¹¹. Además, como se ha observado en otras series^{12,13}, el grupo con mayor mortalidad fue el >64 años (8,3%). En la muestra que nos ocupa, el 25% de las muertes se produjo entre los 25-44 años, pacientes con coinfección por el VIH, y el 75%, en >74 años, todos con patologías crónicas y en >84 años tienen un riesgo muy superior de morir (p=0,022; OR=11,2), respecto al resto de grupos etarios. Es decir, la edad se comporta como un marcador de riesgo de morir por TB.

La influencia del género en el resultado del tratamiento es un tema controvertido, con planteamientos divergentes, según los autores^{12,13}. En este trabajo, los resultados terapéuticos no difirieron, de manera significativa, entre hombres y mujeres.

El análisis bivariante estableció que los ancianos obtienen los mejores resultados del tratamiento con la mayor proporción de RS y la menor de RPI, 75% y 16,7% (p=0,000; OR=0,2), respectivamente. Se invierte tal situación en adultos, que se mostraron como el grupo con mayor RPI, 58,5% (p=0,000; OR=4,5), y, por el contrario, inferior de RS, 39,6% (p=0,001; OR=0,3). Las diferencias significativas señaladas (p=0,007) se mantuvieron al analizar los grupos de edad de forma detallada (p=0,014). En este caso, los ancianos jóvenes destacaron en RS, 83,3% de casos, de forma opuesta a adultos maduros cuya tasa fue 18,2% (p=0,008; OR=0,15) y RPI 81,8% (p=0,003; OR=7,79), a expensas fundamentalmente de

un 54,5% de pérdidas, sin apenas influencia de la infección por el VIH.

En pacientes derivados de otras provincias se constató un menor nivel de RS que en Salamanca capital y provincia. Por el contrario, el nivel de resultados insatisfactorios ascendió hasta el 83,3%; todos ellos por traslados, situación que ha de alertar y preocupar.

Los indicadores de clase social empleados y obtenidos por entrevista revelaron una gran homogeneidad en el caso de la ocupación profesional. El escaso número de personas activas de la muestra no permite obtener significación estadística que pudiese explicar el resultado del tratamiento. Existen publicaciones¹⁴⁻²⁰ que señalan al tipo de ocupación y el nivel de estudios como factores que condicionan el resultado terapéutico.

El análisis descriptivo, en cambio, sí mostró diferencias significativas ($p=0,001$), según la situación social del enfermo, observando que los pacientes que vivían con algún familiar obtienen un RS del 64,6% y de RPI del 34,1%. En sujetos que estaban solos fueron del 77,8%, y del 22,2% ($p=0,036$; $OR=0,2$). Resultados similares a otros autores^{18,21}, que refieren mayor posibilidad de mal resultado terapéutico en ausencia de núcleo familiar.

Por otra parte, en los pacientes institucionalizados se evidenció una baja probabilidad de conseguir un desenlace satisfactorio ($p=0,015$; $OR=0,2$) y, por contra, un alto riesgo de morir ($p=0,000$; $OR=23$). Situación a considerar ya que todos estos pacientes que fallecieron eran ancianos >74 años en residencias y con comorbilidad crónica.

Los pacientes con comorbilidad y TB tienen peores resultados de RS y superiores de RPI y diferencias significativas al analizar este aspecto de forma global y respecto a los que no sufrían ninguna patología simultánea, en línea con lo observado por otros autores²².

En esta serie, los individuos con algún FSR evidencian malos resultados terapéuticos, con niveles de RS del 31,3% ($p=0,001$; $OR=0,2$), frente al 65,8% de los sujetos sin estas características, y cifras de RPI del 65,6% muy superiores al 30,3% de pacientes sin ningún FSR. A pesar de las diferencias metodológicas con otros estudios la obtención de peores resultados en algunos grupos ha sido descrita en diversos trabajos^{12,13,23-30}, situación que se confirma en este trabajo.

El análisis detallado de los individuos con al menos un FSR puso de manifiesto los pésimos resultados en pacientes VIH, con diferencias significativas respecto a los que no tenían dicha enfermedad. En los primeros, los RS se situaron en el 11,1%, frente al 59,6% conseguido en no VIH. Además, la proporción de RPI fue muy superior en coinfectados, 77,8%, más del doble que en seronegativos (37,4%).

Por otro lado, los datos también revelan significación entre alcohólicos activos o en tratamiento de desintoxicación, tanto en los resultados globales, como por categorías. El porcentaje de RPI fue pésimo en alcohólicos, 80% y RS del 20%, prácticamente la tercera parte que en enfermos sin tal condición ($p=0,018$; $OR=0,2$); aún así, el resultado es alto, en

función de las características del grupo analizado, si bien es comprensible porque el 40% de pacientes realizó tratamiento directamente observado (TDO), con diferencias estadísticas en relación a los no alcohólicos.

Otro colectivo social en el que se constatan peores resultados es el de individuos con sociopatía, también con diferencias significativas considerando resultados del tratamiento amplios o detallados. En estos casos, el RPI es del 85,7%, contrastó con la baja proporción de RS, del 14,3%, cifras muy divergentes a las encontradas en sujetos sin tal FSR, en quienes fueron del 37,6% y del 58,4%, respectivamente.

En el resto de los colectivos con FSR no se observan diferencias significativas, en UDVP, inmigrantes, reclusos e indigentes las tasas de RPI fueron superiores a las de sujetos sin estas características, e inferiores las de RS. De cualquier forma, en pacientes con riesgo social, habrá que mejorar los RS, algo ya se ha referido en algún estudio²⁸.

Los resultados ofrecen mayor nivel de RS cuando se emplean regímenes terapéuticos de 6 meses, son del 73,5% ($p=0,000$; $OR=8,3$) y menor RPI, 25%, respecto a los esquemas de tratamiento más largos y pautas alternativas, coincidiendo con otros autores¹².

Una cuestión a tener en cuenta al valorar los resultados es el tiempo de revisión, que comprendió, según las recomendaciones⁴, desde la fecha de inicio del tratamiento hasta tres meses después de la fecha prevista para su finalización. Sin este límite temporal, parte de los pacientes podría haber terminado la terapia, disminuyendo los RPI y aumentando los RS. Por ello, se refieren los resultados sin restricciones temporales, pues el seguimiento se realizó hasta el final de la terapia, aunque el análisis de los resultados del tratamiento no se hiciese con este criterio.

Las diferencias metodológicas planteadas en este trabajo y el hecho de que no exista otra investigación prospectiva que combine historia clínica con entrevista al paciente y analice complementariamente la información de ambas, justifica que no se hayan comparado los datos observados con los presentados por otros estudios.

En base a los resultados, es evidente la necesidad de seguir insistiendo en reducir los niveles de RPI en el Área de Salud. Además, puesto que la consecución de un RPI en el tratamiento antituberculoso se ve influenciada por diversas variables (edad adulta, residencia en otras provincias, vivir solo, comorbilidad, VIH, alcoholismo y sociopatía), los facultativos responsables del seguimiento de pacientes con TB deben conocer el perfil del paciente con un riesgo potencial de resultado insatisfactorio y actuar en consecuencia.

Por otra parte, sería adecuado rol más activo del sistema de vigilancia epidemiológica y la interconexión entre los niveles asistenciales y la Atención Sociosanitaria. Esperemos que la implantación de la historia clínica electrónica contribuya a mejorar el proceso asistencial, su efectividad, su calidad y la seguridad del paciente.

FINANCIACIÓN

Concesión, por parte de la Junta de Castilla y León, de una beca de Formación de Personal Investigador, cofinanciada por el Fondo Social Europeo.

BIBLIOGRAFÍA

- Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle. Bull World Health Organ* 2001; 79:71-5.
- Raviglione MC, Dye C, Schmidt S, Kochi A. Assessment of worldwide tuberculosis control. *WHO Global Surveillance and Monitoring Project Lancet* 1997; 350:624-9.
- Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzeska M, et al. Standardized tuberculosis treatment outcome in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12:505-10.
- Falzon D, Scholten J, Infuso A. Tuberculosis outcome monitoring -is it time to update European recommendations-. *Eurosurveillance* 2006; 11:20-5.
- Centro Nacional de Epidemiología. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Bol Epidemiol Semana* 2003; 11:181-4
- Rodrigo T, Caylà JA, por el Grupo de Trabajo para Evaluar Programas de Control de Tuberculosis. Efectividad de los programas de control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:375-7.
- Mirón Canelo JA, Alonso Sardón M. Medidas de frecuencia, asociación e impacto en investigación aplicada. *Med Secur Trab* 2008; 54:93-102.
- Anibarro L, Lires JA, Iglesias F, Vilariño C, Baloria A, De Lis JM, et al. Factores sociales de riesgo para la falta de cumplimiento terapéutico en pacientes con tuberculosis en Pontevedra. *Gac Sanit* 2004; 18:38-44.
- Nglazi MD, Bekker LG, Wood R, Hussey GD, Wiysonge CS. Mobile phone text messaging for promoting adherence to anti-tuberculosis treatment: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13:566. DOI:10.1186/1471-2334-13-566
- Chang AH, Polesky A, Bhatia G. House calls by community health workers and public health nurses to improve adherence to isoniazid monotherapy for latent tuberculosis infection: a retrospective study. *BMC Public Health* 2013; 13:894. DOI: 10.1186/1471-2458-13-894.
- Falzon D, Le Strat Y, Belghiti F, Infuso A, for the EuroTB correspondents. Exploring the determinants of treatment success for tuberculosis cases in Europe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1224-9.
- Grupo de Trabajo del PMIT-2. Resultados del tratamiento antituberculoso en seis comunidades autónomas españolas. *Med Clin (Barc)* 2001; 117:574-80.
- Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H. Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:458-64.
- Palma O, Mosca C, Eisele C, Caroso A. El abandono del tratamiento en tuberculosis. Realidad actual y perspectivas futuras. *Rev Arg Tuberc Enf Pulmy Salud Publica* 1983; XLIV:11-21.
- Manjárez Morales EM, Serrano Montes V, Cano Pérez G, Verduzco Guerrero E, Escandón Romero C, Escobedo de la Peña J. Principales causas de abandono del tratamiento contra la tuberculosis pulmonar. *Gaceta Med Mex* 1993; 129(1):57-62.
- Bell J, Yach D. Tuberculosis patient compliance in the Western Cape. *S Afr Med J* 1988; 73:31-3.
- Álvarez Gordillo GC. Percepciones y prácticas relacionadas con la tuberculosis y la adherencia al tratamiento en Chiapas, México. *Pan Am J Public Health* 2000; 42:520-8.
- Solá M, Gardella A, Llauger M A, Muñoz J, Birulés M, Foz G. Tuberculosis en un centro de atención primaria de un área socioeconómica deprimida: variables asociadas al abandono de tratamiento. *Aten Prim* 1990; 7:420-4.
- Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1311-20.
- Martínez MCG, Guiscafré HG, Fleitas EE, Cedillo LH, Muñoz-Cota M, Muñoz OH. Factores que influyen en el abandono del tratamiento antituberculoso y valoración de un programa de vigilancia familiar. *Rev Med IMSS (Méx)* 1982; 20:667-75.
- Álvarez Gordillo GC, Dorantes Jiménez JE, Molina Rosales D. La búsqueda de la atención para la tuberculosis en Chiapas, México. *Pan Am J Public Health* 2001; 9:285-93.
- Basterra Gabarró M. El cumplimiento terapéutico. *Pharm Care Esp* 1999; 1:97-106.
- Pulido Ortega F, Peña Sánchez de Rivera JM, Rubio García R, González García J, Costa Pérez-Herrero JR, Vázquez Rodríguez JJ, et al. Factores predictivos del abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1997; 197:163-6.
- Pozsik CJ. Compliance with tuberculosis therapy. *Med Clin North Am* 1993; 77:1289-331.
- Marco A, Caylà JA, Serra M, Pedro R, Sanrama C, Guerrero R, et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervision therapy programme for prisoners before and after release. *Eur Respir J* 1998; 12:967-71. DOI: 10.1183/09031936.98.12040967
- Grupo de Trabajo del PMIT/Grupo de Trabajo del PMETA. La tuberculosis en Andalucía. Resultados de los Proyectos Multicéntricos PMIT-PMETA. Sevilla: Junta de Andalucía; 2000.
- Campos Rodríguez F, Muñoz Lucena F, Umbría Domínguez S, Méndez C, Nogales Pérez MC. Resultados del tratamiento de la tuberculosis inicial en el área sur de Sevilla en un período de 5 años (1994-1998). *Arch Bronconeumol* 2001; 37:177-83.
- Campos Rodríguez F, Muñoz Lucena F, García Polo C, Umbría Domínguez S, Nogales Pérez MC. Estudio de la efectividad de las medidas de control de la tuberculosis en el Área Sur de Sevilla. *NEUMOSUR* 2000; 12:16-30.
- Fernández de la Hoz K, Fernández S, Ordoñas M, Gómez P, Fernández M, Arce A. Cumplimiento del tratamiento antituberculoso en presos excarcelados de la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:362-6.
- Salar Ibáñez L, Dualde Viñeta E, Bernardeau Maestro E, García Cebrían F. Programa TOD (Tratamiento de Observación Directa) de Valencia. Implantación y experiencia iniciales. *Pharm Care Esp* 2000; 2:28-41.

Xavier Nuvials¹
Elena Arnau²
Joaquim Serra³
Rosa Alcaraz²
Jesús Caballero³
César Laborda²
Marcos Pérez³
M. Nieves Larrosa⁴
Mercedes Palomar¹

Influencia de la confirmación microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico de los pacientes ingresados en UCI

¹Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Institut de Recerca Biomèdica (IRB). Lleida.

²Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

³Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitari Vall d'Hebron. Grupo de investigación en shock, disfunción orgánica y resucitación (SODIR). Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Barcelona.

⁴Departamento de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

RESUMEN

Introducción. Un elevado porcentaje de pacientes que ingresan en las Unidades de Cuidados intensivos (UCI) reciben tratamiento antimicrobiano. Inicialmente, éste ha de ser empírico, en espera de la confirmación microbiológica. Sin embargo, la adaptación y la duración del tratamiento empírico inicial son dificultosas en los casos en los que no se existe confirmación microbiológica de la infección. Además, existe escasa información sobre la influencia de la confirmación microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento empírico.

Método. Estudio post-hoc de datos prospectivos (registro ENVIN-UCI), observacional de pacientes ingresados (> 24 horas), en una UCI médico-quirúrgica durante los cortes de 3 meses anuales de 2001 a 2011, y que recibieron tratamiento antimicrobiano para el tratamiento de una infección. Se recogieron datos demográficos, de las infecciones, de la microbiología, del tratamiento antimicrobiano empírico y de las causas de adaptación del mismo, con el objetivo de determinar la influencia de la información microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento empírico inicial.

Resultados. Durante el periodo de estudio se incluyeron 1.516 pacientes y 1.260 infecciones que condicionaron 1.754 indicaciones de tratamiento empírico. En 1.073 (62,2%) de las indicaciones realizadas como tratamiento empírico se obtuvo confirmación microbiológica de la infección. En 593 (55,3%) casos los antibióticos prescritos se consideraron adecuados. La principal causa de adaptación del tratamiento en las infecciones con confirmación microbiológica fue la reducción de espectro (39%). La confirmación microbiológica no se asoció a diferencias significativas en la duración del tratamiento antimicrobiano en su indicación empírica ($6,6 \pm 5,2$ vs. $6,8 \pm 4,5$ días).

Conclusión. La confirmación microbiológica de las infecciones en pacientes ingresados en UCI permitió la reducción

del espectro aunque no modificó de forma significativa la duración del tratamiento antimicrobiano en las indicaciones realizadas como tratamiento empírico.

Palabras clave: Tratamiento antimicrobiano, duración, cuidados intensivos, antibioterapia

Empirical antimicrobial therapy in ICU admitted patients. Influence of microbiological confirmation on the length of treatment

ABSTRACT

Introduction. Most patients admitted to the Intensive Care Units (ICU) receive antimicrobial treatment. A proper therapeutic strategy may be useful in decreasing inappropriate empirical antibiotic treatments. When the infection is not microbiologically confirmed, the antimicrobial streamlining may be difficult. Nevertheless, there is scant information about the influence of the microbiological confirmation of the infections on empirical antimicrobial treatment duration.

Method. Post-hoc analysis of prospective data (ENVIN-UCI register) and observational study of patients admitted (> 24 hours) in a medico-surgical ICU, through the three-months annual surveillance interval for a period of ten years, receiving antimicrobial treatment for treating an infection. Demographic, infection and microbiological data were collected as well as empirical antimicrobial treatment and causes of adaptation. The main goal was to establish the influence of microbiological confirmation on empirical antimicrobial treatment duration.

Results. During the study period 1,526 patients were included, 1,260 infections were diagnosed and an empirical antibiotic treatment was started in 1,754 cases. Infections were microbiologically confirmed in 1,073 (62.2%) of the empirical antibiotic treatment. In 593 (55.3%) cases, the antimicrobial treatment was considered appropriate. The main cause of treatment adaptation in the microbiologically confirmed infections was streamlining (39%). The microbiological confirmation of the infection was not associated with significantly shorter empirical antibiotic treatments (6.6 ± 5.2 VS. 6.8 ± 4.5 days).

Correspondencia:

Xavier Nuvials.

Servei de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

Av. Rovira Roure 80. 25198. Lleida. España.

E-mail: fjnuvials.lleida.ics@gencat.cat

Conclusion. The microbiological confirmation of infections in patients admitted to UCI was associated with a higher reduction of antimicrobial spectrum, although had no effect on the length of empirical antimicrobial therapy.

Key words: antimicrobial treatment, duration, Intensive Care

INTRODUCCIÓN

Entre un 20-50% de los pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) contraerán una infección de origen nosocomial¹. Del mismo modo las infecciones adquiridas en la comunidad constituyen una causa importante de ingreso en los servicios de Medicina Intensiva y pueden suponer hasta el 25% de las indicaciones de tratamiento antibiótico empírico realizadas en UCI². Estas infecciones tienen un impacto negativo sobre la supervivencia y acarrear un gran costo económico derivado de un aumento de las estancias hospitalarias y del consumo de antimicrobianos³⁻⁶.

Las UCI son áreas con elevado riesgo para la selección y diseminación de microorganismos multi-resistentes (MMR)⁷, lo que dificulta la administración de un tratamiento antibiótico empírico apropiado.

Una estrategia propuesta para conseguir una elevada tasa de tratamientos empíricos apropiados, mejorando el pronóstico y evitando la aparición de MMR⁸, consiste en iniciar un tratamiento antimicrobiano empírico que cubra los potenciales MMR de acuerdo con los factores de riesgo del paciente y la flora predominante en cada una de las unidades adaptando, posteriormente, el tratamiento en base al resultado de las pruebas microbiológicas. Esta estrategia se ha demostrado eficaz y segura en diversos estudios, comportando además asociada una reducción del uso de antimicrobianos⁹⁻¹². Recientemente Garnacho-Montero et al. han establecido una relación entre el desescalamiento del tratamiento antibiótico empírico y la disminución de la mortalidad en una serie de pacientes con sepsis grave y shock séptico¹³.

El disponer de información microbiológica debería permitir adaptar, y por lo tanto acortar el tratamiento empírico e iniciar un tratamiento dirigido, a ser posible, de menor espectro, o incluso discontinuarlo en el caso de no confirmarse la infección. Por otra parte, existe poca información sobre la influencia de la confirmación microbiológica de la infección en la duración y adaptación de los tratamientos antimicrobianos empíricos de los pacientes ingresados en UCI. En uno de los escasos estudios publicados, en pacientes con infecciones respiratorias, la no confirmación microbiológica se asoció a tratamientos más cortos, aunque en ningún caso comportó la interrupción del mismo¹⁴.

El objetivo primario de este estudio es describir el impacto que tiene la confirmación microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento antibiótico en su indicación empírica y secundariamente cuáles son las características del tratamiento antibiótico de las infecciones comunitarias o nosocomiales que requieren ingreso en UCI.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño. Estudio post-hoc de datos prospectivos, observacional (Registro de pacientes incluidos en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI² -ENVIN-HELICS-) de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Vall d'Hebron durante los periodos anuales de tres meses realizados entre los años 2001 a 2011.

Criterios de inclusión y período de seguimiento. Pacientes ingresados en UCI con estancias superiores a 24 horas durante el período de estudio. En los pacientes incluidos se recogieron de forma prospectiva las infecciones que presentaron y el tratamiento antibiótico que recibieron. Los pacientes incluidos se siguieron hasta el alta de UCI o hasta un máximo de 30 días.

Definiciones. En todos los pacientes incluidos se recogieron variables demográficas, días de estancia, motivo de ingreso, factores de riesgo, colonización por MMR, infecciones al ingreso y adquiridas en UCI, indicaciones de tratamiento empírico, duración y adaptación del tratamiento empírico y motivos de cambio del mismo, así como la situación clínica al alta.

De acuerdo con la patología de base los enfermos se clasificaron como: médicos, quirúrgicos programados y quirúrgicos urgentes. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos programados aquellos ingresados para el control postoperatorio de una intervención programada, y urgentes cuando el motivo de la ingreso fue una cirugía no programada. Se consideraron médicos aquellos cuyo motivo de ingreso no era ninguno de los anteriores. La valoración de la gravedad se realizó con el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II.

Se recogieron como comorbilidades la inmunosupresión, la neutropenia y la inmunodeficiencia. Se consideraron pacientes con inmunosupresión aquellos que habían recibido tratamiento inmunosupresor, quimioterapia, radiación, o esteroides durante un período largo de tiempo o a altas dosis, o con el diagnóstico de leucemia o linfoma. Se consideró neutropenia los recuentos de neutrófilos < 500/mL e inmunodeficiencia cuando existía el diagnóstico de infección por VIH u otra inmunodeficiencia congénita o adquirida. Como factores de riesgo se incluyeron la necesidad de depuración extrarrenal durante el periodo de estudio, la necesidad de ventilación mecánica, recibir nutrición parenteral, ser portador de catéter venoso central y/o sonda urinaria, y ser sometido a cirugía urgente durante el periodo de estudio.

Asimismo, se recogieron todos los casos en que hubo colonización por MMR durante el período de estudio, considerando como patógenos del grupo ESKAPE: *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Klebsiella* spp. productora de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, *Enterobacter* spp. y otros bacilos gramnegativos multirresistentes (BGNMR) definidos como aquellos con resistencia a 3 o más clases de los antibióticos utilizados habitualmente para su tratamiento¹⁵.

Las infecciones objeto de estudio fueron todas aquellas adquiridas en la comunidad en las que el paciente requirió ingreso en UCI y las adquiridas intra-hospitalariamente categorizadas como: neumonía, neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVMM), traqueobronquitis (TB), infección intraabdominal, infección de herida quirúrgica, bacteriemia primaria o secundaria a catéter (BPSC), infección del tracto urinario (ITU) asociada a dispositivo, bacteriemia secundaria a otros focos (BSOF), infección del sistema nervioso central (SNC), infecciones de partes blandas e infecciones maxilofaciales. El diagnóstico de las infecciones se realizó de acuerdo con las definiciones del Hospital In Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS) definitions of Healthcare-Associated Infections (HCAI)¹⁶ para las bacteriemias, la NAVMM, la ITU y la infección quirúrgica¹⁷ y con las definiciones del CDC HCAI (Acute care setting)¹⁸ para el resto de infecciones.

En lo que respecta al lugar de adquisición de la infección se definieron como: 1) comunitaria cuando a juicio del clínico los signos de infección aparecieron antes del ingreso en el hospital, 2) intra-UCI cuando aparecieron a partir de 48 horas de estancia en UCI y 3) extra-UCI cuando la clínica se inició durante la estancia hospitalaria antes del ingreso en UCI. Cuando la clínica apareció en otro centro se clasificó como procedente de otro hospital.

La indicación del tratamiento antibiótico se realizó también en base a esta categorización de las infecciones y no se incluyeron los antibióticos indicados como profilaxis. Las indicaciones de tratamiento antimicrobiano empírico en el registro contemplaron cada antibiótico de forma individual y no se consideraron las asociaciones de antibióticos (ej. biterapia). Los distintos antibióticos se categorizaron como: carbapenémicos (meropenem, imipenem, ertapenem), quinolonas, penicilinas (penicilina, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cloxacilina), penicilinas antipseudomónicas (piperacilina, piperacilina-tazobactam), cefalosporinas (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona), cefalosporinas antipseudomónicas (ceftazidima, cefepima), macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina), antibióticos frente a grampositivos (vancomicina, teicoplanina, linezolid, daptomicina), sulfamidas, antiviricos y antifúngicos.

Se consideró tratamiento antibiótico empírico cuando la indicación fue realizada sin conocimiento del microorganismo causal y dirigido cuando se indicó de acuerdo con la sensibilidad microbiológica (antibiograma). En lo referente a la confirmación del tratamiento empírico: se consideró adecuado cuando los resultados del antibiograma confirmaron la sensibilidad del microorganismo frente al antibiótico (antibiótico apropiado). Y se consideró no adecuado cuando los resultados del antibiograma confirmaron que el antibiótico no era activo contra el patógeno (antibiótico no apropiado).

Se recogieron también todos los cultivos con resultados negativos y todos aquellos casos en los que no se realizó ningún estudio microbiológico.

En cuanto a las causas de adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico se categorizaron en: 1) no cubierto si el

patógeno tiene una sensibilidad disminuida o es resistente al antibiótico, 2) reducción del espectro cuando se cambia el tratamiento por uno de menor espectro aun siendo el patógeno sensible al tratamiento empírico iniciado, 3) evolución clínica no satisfactoria cuando a pesar de la administración de un antibiótico empírico apropiado se decide cambiar por una mala evolución clínica, y 4) toxicidad cuando aparezcan efectos adversos relacionados con el antibiótico.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del hospital. Al tratarse de un estudio observacional y sin intervención, no se consideró necesaria la solicitud del consentimiento informado.

Análisis estadístico. Los datos serán expresados en forma de media aritmética (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) en función del ajuste a la curva de normalidad. El análisis univariante se realizó en las variables discretas mediante el test de CHI-cuadrado. Las variables continuas se analizaron con la T-student o U de Mann-Whitney en función del cumplimiento de la normalidad. La significación estadística se consideró con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Descripción de la población. Durante el periodo de estudio se incluyeron 1.516 pacientes. En los últimos 816 casos se dispone de información sobre el motivo de ingreso y el origen del paciente. La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de la población. En 882 pacientes se recogieron los casos de colonización/infección por MMR (previo o durante el ingreso en UCI). Los MMR aislados fueron: Enterobacterias productoras de BLEE, $n=37$ (4,2%), *P. aeruginosa* MR, $n=25$ (2,8%), BGNMR, $n=22$ (2,5%), SARM, $n=13$ (1,5%) y *A. baumannii*, $n=1$ (1,5%).

Descripción de las infecciones. Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 1.260 infecciones. El lugar de adquisición principal fue nosocomial, $n=958$, de las cuales 739 (58,6%) fueron intra-UCI y 219 extra-UCI (17,3%). Las de origen comunitario, 292, representaron un 23,1% y solamente 10 (0,7%) fueron originadas en otro hospital.

En lo referente a la localización de las infecciones adquiridas en la comunidad, el foco más frecuente fue el respiratorio, $n=103$ (35,2%), seguido del abdominal, $n=33$ (11,3%). Un 11,99% de las infecciones comunitarias fueron bacteriémicas (BSOF). La infección más frecuentemente adquirida en UCI fue la TB, $n=139$ (19%), seguida de la (BPSC), $n=129$ (17%), y en tercer lugar la ITU asociada a dispositivo, $n=115$ (15%). La NAVMM y la infección por catéter representaron el 12 y 11% de las infecciones intra-UCI, respectivamente. Las infecciones más frecuentes adquiridas fuera de la UCI fueron las intraabdominales, $n=51$ (24%), la neumonía, $n=49$ (23%) y la BSOF, $n=24$ (11%). De las infecciones adquiridas en otros hospitales, $n=10$, una tercera parte fueron de origen abdominal y en pacientes quirúrgicos (tabla 2).

Microbiología de las infecciones. Durante el periodo de estudio se aislaron 1.287 microorganismos como causantes de

Tabla 1 Características demográficas y clínicas	
Pacientes (n)	1.516
Edad (años)	54 ± 16
APACHE II	16 ± 8
Duración estancia (días)	15 ± 16
Sexo (H/M) (%)	62/38
Motivo de ingreso (%) (n=816)	
Médico	61,5
Cirugía programada	17,1
Cirugía urgente	21,7
Origen (%) (n=816)	
Planta Hospitalización	31,7
Otra UCI	13,6
Comunidad	53,7
Residencia	1,0
Mortalidad (%)	21,3
Tratamiento inmunosupresor (%)	21,9
Neutropenia (%)	1,8
Inmunodeficiencia (%)	3,5
Ventilación mecánica (%)	65,1
Catéter venoso central (%)	88,0
Sonda Urinaria (%)	88,4
Nutrición parenteral (%)	36,2
Técnicas de depuración extra-renal (%)	9,4
Cirugía urgente durante el ingreso (%)	26,3

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II

infección. Globalmente el grupo de las enterobacterias fue el más frecuente, n= 356 (28%), seguido de *P. aeruginosa*, n= 168 (13%), *Staphylococcus coagulasa negativa* (ECN), n=152 (12%) y *Enterococcus spp.*, n=120 (9,3%). La infección fúngica (incluyendo *Candida spp.*), n=126, representó el 9,8% de los casos. La tabla 3 muestra la microbiología según el lugar de adquisición de la infección. Si se analizan conjuntamente, el grupo de las Enterobacterias son los microorganismos aislados con mayor frecuencia independientemente del origen comunitario o nosocomial de la infección.

Tratamiento antibiótico empírico. Durante el período de estudio se realizaron 1.754 indicaciones de tratamiento antibiótico empírico. De estas, n=770 (44%), fueron realizadas para tratar una infección adquirida a la comunidad, n= 457 (26%) para tratar las infecciones adquiridas extra-UCI y n=525 (33%) para el tratamiento de las adquiridas intra-UCI, desconociéndose en dos casos el origen de la indicación terapéutica. De forma global, los antibióticos más frecuentemente prescritos para una indicación empírica fueron piperacilina-

Tabla 2 Foco de la infección según lugar de adquisición		
Lugar adquisición de la infección	Foco de infección	%
Infecciones Comunitarias	Respiratorio	43,5
	BSOF	12,0
	Abdominal	11,3
	Partes Blandas	6,2
	SNC	5,8
	Urinaria	5,5
	Maxilofacial	4,1
	BPSC	2,4
	Otros	9,2
Infecciones Intra-UCI	Respiratorio	33,4
	TB	18,8
	NAVIM	12,7
	Neumonía	1,9
	BPSC	17,5
	ITU dispositivo	15,6
	Infección catéter	11,9
	BSOF	9,7
	Herida quirúrgica	2,7
	Abdominal	2,4
	Partes Blandas	2,2
	SNC	0,4
	Maxilofacial	0,4
Otros	2,8	
Infecciones Extra-UCI	Respiratorio	34,3
	Neumonía	22,4
	TB	9,6
	NAVIM	2,3
	Abdominal	23,3
	BSOF	11,0
	BPSC	7,8
	ITU dispositivo	5,5
	Herida quirúrgica	2,7
	Infección catéter	1,8
Urinaria	0,9	
SNC	0,5	
Maxilofacial	0,5	
Otros	8,7	

BSOF: bacteriemia asociada a otros focos, SNC: sistema nervioso central, BPSC: bacteriemia primaria y asociada a catéter, TB: traqueobronquitis, NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica, ITU: infección del tracto urinario

tazobactam n= 354 (20,1%), amoxicilina-clavulánico n= 228 (13%), cefotaxima n= 142 (8,1%) y cefepima n= 12 (6,8%). No obstante, si se agrupan las indicaciones de meropenem e imipenem, los carbapenémicos fueron el tercer grupo en frecuencia de prescripción, n= 181 (10,3%). La tabla 4 muestra los antibióticos prescritos en la indicación empírica de forma global y según el lugar de adquisición de la infección.

Adecuación del tratamiento empírico y confirmación microbiológica. De los 1.754 tratamientos empíricos iniciales, hubo confirmación microbiológica de la infección en 1.073 (62,2%), y no se confirmó en 653 (37,8%). En las restantes 28 indicaciones de tratamiento empírico no se dispuso de información sobre la microbiología de la infección. En el 59% de las indicaciones realizadas para tratar infecciones comunitarias, en el 64% de las intra-UCI y en el 65% de las extra-UCI hubo confirmación microbiológica de la infección. En las 1.073 indicaciones de tratamiento empírico en las que se puede valorar si el tratamiento fue adecuado o no, 593 (55,3%) se consideraron adecuadas.

Adaptación del tratamiento empírico inicial. En 1.410 indicaciones de tratamiento empírico se dispuso de información sobre la adaptación posterior del tratamiento inicial y los motivos por los que se realizó. De estas indicaciones, en 880 (62,4%) se confirmó microbiológicamente la infección. Se consideró indicación empírica no adecuada en 342 casos, lo que representa un 38,7 % de las indicaciones en las cuales se conoce el microorganismo causal de la infección. La indicación empírica inicial se adaptó en 426 casos (30,2%), siendo más frecuente en los casos con confirmación microbiológica (360 vs. 66). La adaptación se realizó de promedio a los 6 días. Los motivos más frecuentes de adaptación fueron: reducción del espectro antimicrobiano, n= 166 (39%), cambio de antibiótico por no cubrir el microorganismo con la indicación empírica inicial, n=111 (26%), y cambio de tratamiento antibiótico por mala evolución clínica del paciente, n= 78 (18%).

Si tenemos en cuenta solamente las indicaciones empíricas donde se confirmó microbiológicamente la infección, el motivo de cambio más frecuente fue la reducción del espectro en los pacientes con tratamiento adecuado, n =133 (38%), seguido del incremento del espectro en aquellas indicaciones donde no se cubrió de forma correcta el microorganismo causal, n=101 (28,8%). En las indicaciones realizadas donde no se confirmó la infección, la principal causa de adaptación del tratamiento antibiótico fue la mala evolución clínica n= 24 (37%); aun así, en esta situación también hubo disminución del espectro antibiótico en 15 casos (23%).

Duración del tratamiento. La duración media de las indicaciones de tratamiento empírico, n=1.754, fue de $6,7 \pm 4,9$ días. Atendiendo a la duración del tratamiento según la confirmación microbiológica, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, $6,6 \pm 5,2$ vs $6,8 \pm 4,5$ días. Sí que fue significativamente más corta la duración de las indicaciones empíricas en aquellos pacientes con tratamiento inicial no adecuado, $5,9 \pm 4,6$ vs. $7.2 \pm 5,5$ días. Del mismo modo, fue significativamente diferente la duración de los tratamientos empíricos atendiendo a su origen comunitario o nosocomial, $6,6 \pm 4,3$ vs. $7,3 \pm 5,5$. (figura 1).

Tabla 3 Microbiología de las infecciones

Origen infección	Microbiología	(%)
Infecciones Comunitarias (n=236)	<i>E. coli</i>	16,0
	<i>Streptococcus</i> spp.	15,3
	<i>S. aureus</i>	10,2
	<i>S. pneumoniae</i>	9,8
	Anaerobios	6,8
	Otras enterobacterias	6,0
	<i>Klebsiella</i> spp.	4,7
	<i>P. aeruginosa</i>	4,7
	<i>Candida</i> spp.	3,4
	Virus	2,6
	<i>Enterococcus</i> spp.	2,1
	Hongos filamentosos	2,1
	Micobacterias	1,7
	ECN	1,3
	<i>Legionella</i> spp.	1,3
N. meningitidis	0,9	
Otros	17,3	
Infecciones Intra-UCI (n=791)	ECN	17,4
	<i>P. aeruginosa</i>	16,4
	<i>Enterococcus</i> spp.	11,9
	<i>E. coli</i>	11,1
	<i>Candida</i> spp.	10,5
	Otras enterobacterias	9,0
	<i>S. aureus</i>	5,2
	<i>Klebsiella</i> spp.	3,9
	Virus	2,3
	Anaerobios	1,8
	<i>Streptococcus</i> spp.	1,8
	<i>A. baumannii</i>	1,5
	Hongos filamentosos	1,1
Otros	5,6	
Infecciones Extra-UCI (n=249)	<i>E. coli</i>	19,7
	Otras enterobacterias	12,0
	<i>P. aeruginosa</i>	10,8
	<i>Klebsiella</i> spp.	8,0
	<i>Enterococcus</i> spp.	7,6
	<i>Candida</i> spp.	7,2
	<i>Streptococcus</i> spp.	5,6
	<i>S. aureus</i>	5,6
	Anaerobios	5,2
	ECN	4,4
	Virus	2,8
	<i>A. baumannii</i>	1,6
	<i>S. pneumoniae</i>	1,6
Otros	7,6	

ECN: estafilococo coagulasa negativa

Tabla 4 Tratamiento antimicrobiano empírico

Antibiótico	Grupo	N	%
GLOBAL			
Piperacilina-tazobactam	Penicilinas antipseudomónicas	354	20,1
Amoxicilina-clavulánico	Penicilinas	228	13,0
Cefotaxima	Cefalosporinas	142	8,1
Cefepima	Cefalosporinas antipseudomónicas	120	6,8
Meropenem	Carbapenem	92	5,2
Imipenem	Carbapenem	89	5,0
Clindamicina	Otros	88	5,0
Azitromicina	Macrólidos	75	4,2
Fluconazol	Antifúngicos	50	2,8
Metronidazol	Otros	42	2,4
COMUNITARIA			
Amoxicilina-clavulánico	Penicilinas	160	20,7
Cefotaxima	Cefalosporinas	113	14,7
Piperacilina-tazobactam	Penicilinas antipseudomónicas	75	9,7
Azitromicina	Macrólidos	59	7,6
Clindamicina	Otros	47	6,1
Cotrimoxazol	Sulfamidas	30	3,9
Cefepima	Cefalosporinas antipseudomónicas	28	3,6
Aciclovir	Antivíricos	28	3,6
Imipenem	Carbapenem	27	3,5
Ampicilina	Penicilinas	26	3,4
INTRA-UCI			
Piperacilina-tazobactam	Penicilinas antipseudomónicas	161	30,7
Cefepime	Cefalosporinas antipseudomónicas	62	11,8
Amoxicilina-clavulánico	Penicilinas	32	6,1
Ceftazidima	Cefalosporinas antipseudomónicas	29	5,5
Meropenem	Carbapenem	28	5,3
Fluconazol	Antifúngico	27	5,1
Clindamicina	Otros	21	4,0
Imipenem	Carbapenem	21	4,0
Linezolid	Anti grampositivos	16	3,0
Amikacina	Aminoglucósidos	15	2,8
EXTRA-UCI			
Piperacilina-tazobactam	Penicilinas antipseudomónicas	118	25,8
Meropenem	Carbapenem	46	10,0
Imipenem	Carbapenem	41	8,9
Amoxicilina-clavulánico	Penicilinas	35	7,6
Cefepima	Cefalosporinas antipseudomónicas	30	6,5
Cefotaxima	Cefalosporinas	22	4,8
Clindamicina	Otros	19	4,1
Fluconazol	Antifúngicos	19	4,1
Amikacina	Aminoglucósidos	16	3,5
Azitromicina	Macrólidos	15	3,2

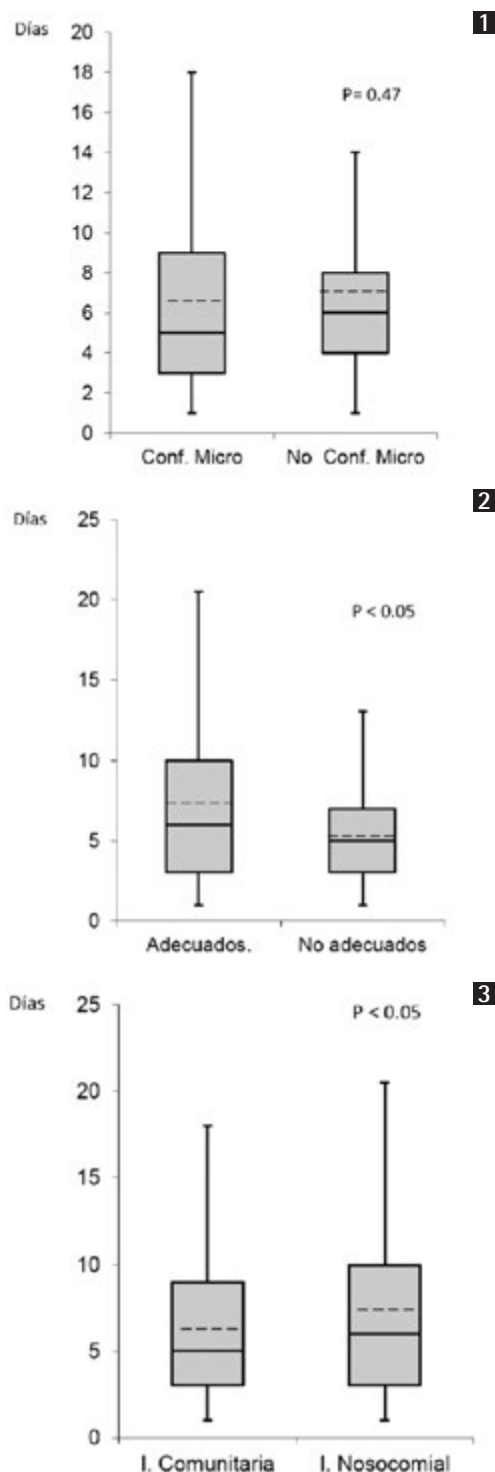


Figura 1

Gráficos box-plot de la duración de tratamiento empírico según la confirmación microbiológica de la infección (1), adecuación del tratamiento (2) y lugar de adquisición de la infección (3). Las cajas representan los percentiles 25 y 50, con el percentil 50 (línea sólida) dentro de la caja. Las barras muestran los valores mínimos y máximos. La línea discontinua dentro de la caja representa la media aritmética.

DISCUSIÓN

La principal aportación de este estudio consiste en evidenciar que la confirmación microbiológica de las infecciones en pacientes ingresados en UCI no fue un factor determinante de la duración del tratamiento antibiótico en su indicación empírica. Puesto que la estrategia de tratamiento empírico consiste en iniciar una pauta con cobertura antimicrobiana de amplio espectro para garantizar la administración de un tratamiento adecuado, y posteriormente adaptarlo según los resultados microbiológicos, (tratamiento dirigido)¹⁹, sería de esperar que la duración del tratamiento antibiótico en su indicación empírica fuera más corta en aquellos casos en los que se dispone de la información microbiológica al permitir cambiar a un tratamiento dirigido, especialmente en una serie como la que se presenta en este estudio en la cual la causa más frecuente de adaptación del tratamiento empírico cuando se confirma microbiológicamente la infección es la reducción del espectro antimicrobiano (38%), superior incluso a la tasa a nivel nacional del año 2012 (30,54%)². En nuestro caso, disponer de la confirmación microbiológica de la infección no acortó de forma significativa la duración del tratamiento antibiótico empírico. No obstante, la duración de los tratamientos empíricos no apropiados fue de media dos días más corta que en los apropiados, como consecuencia principalmente de la adaptación a un tratamiento dirigido. Dado que la adaptación del tratamiento se produjo de media a los 6 días, podríamos pensar que disponer de los resultados microbiológicos más precozmente podría disminuir significativamente el tiempo de tratamiento antibiótico en su indicación empírica, ya sea por inapropiación o para reducir el espectro del mismo.

En un estudio realizado en pacientes ingresados en UCI con infecciones respiratorias, la confirmación microbiológica de la infección se asoció de forma significativa a tratamientos antibióticos de mayor duración (13,2 vs. 7,6) en las neumonías adquiridas en la comunidad¹⁴. No obstante, la duración del tratamiento en las neumonías de adquisición nosocomial, no se vio afectada por la confirmación microbiológica (10,5 vs. 10,1). En este estudio se contempló la duración total del tratamiento no distinguiendo entre tratamiento empírico y dirigido. Aunque solo en un 9% de las indicaciones se realizó una adaptación del tratamiento empírico inicial, los autores identifican hasta un 11,5 % de indicaciones de tratamiento empírico en las que hubiera sido posible adaptar la terapia inicial. En nuestra serie, la diferente duración del tratamiento empírico de las infecciones comunitarias versus las nosocomiales, no se debería atribuir a los días de estancia, ni a la confirmación microbiológica, ya que fueron similares.

En este estudio observacional, en el 62% de las indicaciones de tratamiento antibiótico empírico hubo confirmación microbiológica. Solo el 55% de las indicaciones de tratamiento antibiótico empírico iniciales se consideraron adecuadas. La principal razón para explicar esta elevada incidencia de indicaciones empíricas inadecuadas se basa en que en ese periodo, por el diseño de la base de datos, las indicaciones de tratamiento empírico en el registro ENVIN contemplaban cada

antibiótico de forma individual y no se consideraban las asociaciones de antibióticos (ej. biterapia). Por tanto, una indicación empírica inapropiada puede administrarse dentro de un tratamiento combinado adecuado. Esto también explica por qué solo el 28,8% de los cambios del tratamiento empírico en los que se dispuso de información microbiológica se realizaron por no ofrecer una adecuada cobertura del microorganismo causante de la infección.

La presencia de MMR se ha asociado a tratamientos empíricos inapropiados. En nuestra serie, probablemente por incluir pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad, y por la relativamente baja frecuencia de aislamiento de MMR en las colonizaciones/infecciones de los pacientes, este factor jugó un papel poco importante en la selección inadecuada del tratamiento empírico, a diferencia de otros trabajos donde se analizaron solo infecciones nosocomiales, con tasas de tratamientos inapropiados de alrededor del 40% y con la mitad de los aislamientos positivos para MMR²⁰.

La mala evolución clínica de los pacientes es otro factor a considerar en la adaptación del tratamiento empírico inicial. Así, un 18% de los cambios de tratamiento se realizaron por este motivo, aumentando hasta el 37% si se contemplan las adaptaciones en el grupo de infecciones sin confirmación microbiológica.

En el grupo con mala evolución clínica, donde se dispuso de confirmación microbiológica y el tratamiento empírico fue apropiado, debería considerarse si el tratamiento antibiótico se administró de la forma adecuada (vía de administración, posología, tiempo de administración, etc.). Estos factores, de incorporación más reciente en la política antibiótica, no se hallan registrados en el presente trabajo al tratarse de un estudio de vigilancia de infección.

El hecho de disponer de confirmación microbiológica de la infección no tuvo efecto sobre la duración del tratamiento antibiótico empírico inicial, pero sí que determinó una mayor frecuencia de adaptación del tratamiento antibiótico. Disponer de la información microbiológica más precozmente permitiría acortar el tiempo de tratamiento empírico²¹. Y aunque la duración global del tratamiento antibiótico (empírico + dirigido) sea la misma, el poder acortar la duración de las indicaciones empíricas, debería conllevar el uso de antibióticos de menor espectro y evitar combinaciones antibióticas innecesarias o tratamientos antibióticos no indicados.

En lo que respecta a la elección inicial de los antibióticos empíricos, se pueden considerar adecuados atendiendo a la microbiología de las infecciones. Tanto en las infecciones comunitarias como en las nosocomiales, las enterobacterias constituyeron el grupo más frecuente de microorganismos causales de infección. *P. aeruginosa* fue el segundo microorganismo en frecuencia aislado globalmente. Los antibióticos seleccionados (piperacilina-tazobactam, amoxicilina-clavulánico y carbapenems) como tratamientos empíricos iniciales de forma global se adecuan al espectro de la flora aislada mayoritariamente.

Las principales limitaciones del estudio hacen referencia

a la imposibilidad de individualizar las indicaciones del tratamiento empírico en relación a cada infección y en relación a los antibióticos utilizados para la misma infección y en el mismo momento (misma indicación). Esto impide conocer las asociaciones de antibióticos utilizadas con la finalidad de tratar empíricamente una infección determinada, así como asociarlo al nuevo antibiótico o antibióticos que se indiquen como adaptación del tratamiento empírico inicial. Tras modificar el registro, desde 2012 es posible la valoración global del tratamiento.

En esta serie, el concepto de indicación empírica adecuada equivale a tener un microorganismo sensible al antibiótico administrado (antibiótico apropiado) y, por lo tanto, se realizó teniendo en cuenta criterios exclusivamente microbiológicos. No se contemplaron los conceptos de adecuación basados en la penetración del antibiótico en el foco, ni de optimización basado en la farmacodinámica del antibiótico o la monitorización del tratamiento mediante la determinación de niveles. Todos estos aspectos deberían de considerarse en la actualidad para definir un tratamiento antibiótico como adecuado²².

Otra limitación es no poder distinguir cuales de los pacientes con infecciones de origen comunitario son en realidad infecciones asociadas a cuidados sanitarios (Healthcare Associated Infections). Estos pacientes, excepto los que provienen de residencias, están incluidos en el grupo de origen comunitario, lo cual podría explicar por qué algunas indicaciones de tratamiento empírico se realizaron con antibióticos de amplio espectro y con actividad antipseudomónica.

Finalmente, como limitaciones se ha de tener presente que se trata de una serie que incluye pacientes durante un largo período de tiempo (10 años) durante el cual el uso de antibióticos ha variado al igual que la flora, las resistencias y las nuevas técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido. Este dinamismo no se ve representado en el presente estudio ya que no se ha estratificado en diferentes periodos de tiempo. Del mismo modo y por tratarse de un estudio unicéntrico que representa la práctica asistencial de un Servicio de Medicina Intensiva, las conclusiones que se derivan no son extrapolables a otros centros.

En conclusión, en los pacientes ingresados en UCI con infección, la confirmación microbiológica de la misma motivó un mayor número de adaptaciones del tratamiento empírico comparado con las que no se confirmaron microbiológicamente. La adaptación del tratamiento empírico se realizó mayoritariamente para reducir el espectro en los casos confirmados y por mala evolución clínica en los que no se dispuso de microbiología. No obstante, en ambos casos no se encontraron diferencias significativas en la duración del tratamiento antimicrobiano en su indicación empírica.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21): 2323-2329.
2. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en servicios de Medicina Intensiva. Registro (ENVIN-UCI) <http://hws.vhebron.net/envin%2Dhelics/>
3. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waelle JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1591-8.
4. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital Consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Restrospective Data Collection(1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:159-67.
5. Vandijck DM, Depaemelaere M, Labeau SO, Depuydt PO, Annemans L, Buyle FM, et al. Daily cost of antimicrobial therapy in patients with intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:161-5.
6. Safdar N, Dezfollian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:2184-93.
7. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:289-314.
8. Masterton R, Drusano G, Paterson DL, Park G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections-the clinical challenges. *J Hosp Infect* 2003; 34:1589-96.
9. Sandiumenge A, Díaz E, Bodí M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patients-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 2003; 29:876-83.
10. Kollef MH. Hospital -acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001; 29:1473-5.
11. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boqué C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183-90.
12. Leone M, Martín C. How to break the vicious circle of antibiotic resistances? *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:587-92.
13. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escosca-Ortega A, Corcia Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. Deescalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive care Med*.doi:10.1007/s00134-013-3077-7
14. Schurink CAM, Hoitsma M, Rozenberg_Arsk M, Joore JCA, Hopelman IM, Bonten MJM. Do cultures contribute to optimisation of antibiotic therapy in the intensive care unit?. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004; 23:325-31.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-81.
16. HELICS surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units protocol, version 6.1, September 2004 <http://www.ecdc.europa.eu/IPSE/helicshome.htm>
17. HELICS surveillance of SSI protocol, version 9.1, September 2004. <http://www.ecdc.europa.eu/IPSE/helicshome.htm>
18. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *AM J Infect Control* 2008;36:309-32.
19. Lawrence KL, Kollef M, Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit. Advances and obstacles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:434-8.
20. Vogelaers D, De Bels D, Forêt F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K, . Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates- a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:375-481.
21. Pulido MR, Garcia-Quintanilla M, Martín-Peña R, Cisneros JM, McConnell MJ. Progress on the development of rapid methods for antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:2710-7.
22. Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. Appropriateness is Critical. *Crit Care Clin* 2011; 27:35-51.

María Ángeles Asencio¹
María Huertas¹
Rafael Carranza¹
María Franco²
Jesús Castellanos²
José Ramón Barberá²
María del Carmen Conde³
José María Tenías⁴

Tendencia de sensibilidad de los patógenos bacterianos más frecuentemente aislados en el Hospital General La Mancha Centro durante el periodo 2010-2012

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

²Servicio de Medicina Interna, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

⁴Unidad de Apoyo a la Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

RESUMEN

Introducción. Nuestro objetivo fue determinar la tendencia de sensibilidad a los antimicrobianos de los patógenos bacterianos más frecuentes en el Hospital La Mancha Centro (HGMC) entre 2010-2012.

Material y métodos. Se estudiaron los aislamientos de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* de los pacientes ingresados en el HGMC. Estos datos y su sensibilidad antibiótica se obtuvieron de la base de datos OBSERVA (BioMérieux).

Resultados. Los porcentajes de sensibilidad de *S. aureus* fueron: 50% *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) (mayor corresponsabilidad con eritromicina y levofloxacino), 46% eritromicina, 73% clindamicina, 45% levofloxacino, 99% rifampicina y 100% cotrimoxazol, glicopéptidos, linezolid y daptomicina. Se observa mayor resistencia en UCI (63% SARM), con un 50% de *S. aureus* (sensible y resistente a meticilina) con CMI de vancomicina $\geq 0,5$ mg/L. Los porcentajes de sensibilidad de *E. coli*: 62% amoxicilina-clavulánico, 55% ciprofloxacino, 60% cotrimoxazol, 84% gentamicina y 95% fosfomicina. Los porcentajes de sensibilidad de *K. pneumoniae*: 74% amoxicilina-clavulánico, 71% ciprofloxacino, 78% cotrimoxazol, 94% gentamicina y 88% fosfomicina. El porcentaje de cepas BLEE fue 17% y 21% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente, sin detección de resistencias a carbapenemas. Los porcentajes de sensibilidad de *P. aeruginosa*: 80% ceftazidima y carbapenemas, 63% ciprofloxacino, y $> 90\%$ aminoglucósidos. En UCI la tendencia de sensibilidad fue descendente para ceftazidima y carbapenemas y ascendente para ciprofloxacino.

Conclusiones. Las resistencias fueron mayores en UCI, destacando un 63% de cepas SARM. El porcentaje de cepas BLEE y SARM fueron superiores a la media española. Rifampicina y cotrimoxazol mantienen buena sensibilidad para *S.*

aureus, fosfomicina y carbapenemas para enterobacterias y aminoglucósidos para *P. aeruginosa*.

PALABRAS CLAVE: resistencias, antimicrobianos, infección nosocomial, patógenos bacterianos

Trend in the susceptibility of the most frequent bacterial pathogens isolated at Hospital General La Mancha Centro over 2010-2012 period

ABSTRACT

Introduction. Our objective was to determine the trend of the antimicrobial susceptibility of the most common bacterial pathogens isolated in La Mancha Centro Hospital (MCH) between 2010-2012.

Material and methods. Isolates of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* from patients admitted to MCH were studied. These data and their antibiotic susceptibility were obtained from the database OBSERVA (BioMérieux).

Results. The percentages of susceptibility for *S. aureus* were: 50% methicillin-resistant-*S. aureus* (MRSA) (higher co-resistance to erythromycin and levofloxacin), 46% erythromycin, 73% clindamycin, 45% levofloxacin, 99% rifampin and 100% cotrimoxazole, glycopeptides, linezolid and daptomycin. Increased resistance in ICU was observed (63% MRSA), with 50% of *S. aureus* (susceptible and methicillin-resistant strains) with vancomycin MIC values ≥ 0.5 mg/L. *E. coli* susceptibility: 62% amoxicillin-clavulanate, 55% ciprofloxacin, 60% cotrimoxazole, 84% gentamicin and 95% fosfomicin. *K. pneumoniae* susceptibility: 74% amoxicillin-clavulanate, 71% ciprofloxacin, 78% cotrimoxazole, 94% gentamicin and 87% fosfomicin. The percentage of BLEE strains was 17% and 21% for *E. coli* and *K. pneumoniae*, respectively, without detection of resistance to carbapenems. *P. aeruginosa* susceptibility: 80% ceftazidime and carbapenems, 63% ciprofloxacin and higher than 90% aminoglycosides. A decreasing trend of susceptibility to ceftazidime and carbapenems was observed in ICU and increasing trend to ciprofloxacin.

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

Conclusions. Resistance percentages were higher in ICU than in the rest of the hospital, highlighting 63% of MRSA strains. Our percentage of BLEE and MRSA strains were higher than the Spanish media. Rifampicin and cotrimoxazole maintain good susceptibility to *S. aureus*, fosfomicin and aminoglycosides to *Enterobacteriaceae* and carbapenems to *P. aeruginosa*.

KEYWORDS: resistance, antimicrobials, nosocomial infections, bacterial pathogens

INTRODUCCIÓN

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos frente a bacterias aisladas en ambientes hospitalarios es un reconocido problema de salud pública que se encuentra asociado a una alta morbi-mortalidad¹⁻³. El aumento en la frecuencia de aislamiento de organismos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas^{4,5} es un hecho particularmente alarmante. Esta situación es en cambio más estable en el caso de los microorganismos grampositivos⁶.

La rápida diseminación de especies resistentes, en muchas ocasiones a través del personal sanitario, favorece la aparición de brotes epidémicos, alargamientos innecesarios de las estancias hospitalarias y complica las medidas terapéuticas al reducir significativamente el acceso a los tratamientos eficaces⁷. A consecuencia, en numerosos centros se han iniciado programas dirigidos a la optimización del uso de antimicrobianos (PROA). El impacto sanitario y económico es evidente, ya que las acciones que se adoptan influyen de forma conjunta en el pronóstico del paciente y en el control del gasto farmacéutico⁸.

La difusión de los datos de las resistencias locales es una herramienta clave para establecer protocolos de tratamiento empírico adecuados. A la luz de estos datos, los gestores sanitarios deberían fomentar las medidas de actuación a adoptar por los distintos profesionales implicados dentro de los programas de mejora continua de la calidad.

El objetivo de este trabajo es evaluar la tendencia de sensibilidad a distintos antimicrobianos de los patógenos bacterianos más frecuentes en el Hospital General La Mancha Centro (HGMC) en el periodo 2010-2012.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de los aislamientos de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de muestras clínicas de los pacientes ingresados en el HGMC durante el periodo 2010-2012. Para el análisis se consideró una única muestra por paciente.

Durante el periodo de estudio se recogieron un total de 18.572 muestras clínicas, procesadas siguiendo los procedimientos microbiológicos convencionales. Las muestras fueron mayoritariamente orinas, exudados de herida, abscesos, líquidos biológicos (ascítico, pleural, sinovial y bilis), biopsias, sangre, drenajes, catéteres, esputos, aspirados bronquiales y aspirados traqueales. Los cultivos de vigilancia epidemiológica

fueron excluidos del estudio.

La identificación de los aislamientos y su sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron mediante el sistema automatizado Vitek-2® (BioMérieux, España, S.A.), de acuerdo con los criterios establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Los antibióticos estudiados fueron: oxacilina, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol, levofloxacino, rifampicina, vancomicina, teicoplanina, linezolid y daptomicina para *S. aureus*; amoxicilina-clavulánico (AMC), cefotaxima, ciprofloxacino, cotrimoxazol, imipenem (IMP), gentamicina y fosfomicina para *E. coli* y *K. pneumoniae*; ciprofloxacino, ceftazidima, imipenem, meropenem, tobramicina y amikacina para *P. aeruginosa*. La confirmación de la producción de BLEE se realizó mediante la técnica de doble-difusión con discos de AMC, cefotaxima y ceftazidima en Muller-Hinton a 37°C según las recomendaciones del CLSI. Los datos se gestionaron a través del programa informático OBSERVA (BioMérieux, España, S.A.) y se agruparon según procedieran de plantas de hospitalización o UCI, excluyéndose el servicio de Urgencias.

Se calcularon la incidencia acumulada (IA) como el número de cepas por 100 ingresos y la densidad de incidencia (DI) como el número de cepas por 1000 estancias. Los datos de ingresos y estancias hospitalarias se obtuvieron del Servicio de admisión del HGMC. Se calculó también la razón de las densidades de incidencias (UCI/hospital) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) con el programa EPIDAT 3.1 (OPS/Xunta de Galicia).

Los consumos mensuales de IMP fueron aportados por el Servicio de Farmacia Hospitalaria y se expresaron como dosis diaria definida (DDD), por 1000 pacientes ingresados-días y 10000 estancias de pacientes-días.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 1.395 microorganismos, aislados entre los años 2010 y 2012. *E. coli* (55,5%) fue la especie más frecuentemente aislada seguida por *S. aureus* (20,6%), *P. aeruginosa* (14,6%) y *K. pneumoniae* (8,9%). La sensibilidad a los antimicrobianos de los organismos aislados en plantas de hospitalización se muestra en la tabla 1. La sensibilidad de los microorganismos aislados en UCI se detalla en la tabla 2.

De los 259 *S. aureus* aislados en plantas de hospitalización, 129 (49,8%) correspondieron a cepas de *S. aureus* con resistencia a meticilina (SARM). En UCI el porcentaje de cepas SARM se incrementó hasta el 63%. El 16% de las cepas de *S. aureus* procedentes de planta se implicaron en bacteriemias (de éstos, el 35% fueron SARM), mientras que el porcentaje de bacteriemias por *S. aureus* en UCI descendió al 9%. Se observa una tendencia a la mejora de la sensibilidad, sobre todo a cloxacilina, eritromicina y levofloxacino (figura 1), con una elevada corresponsabilidad de las cepas de SARM. En UCI la corresponsabilidad fue más pronunciada, especialmente con eritromicina y levofloxacino (sensibilidad menor del 10% a ambos antibióticos) (tabla 2). El porcentaje medio de cepas de *S. aureus*, tanto meticilina sensible (SAMS) como resistente, con CMI a vanco-

Tabla 1 Porcentaje de sensibilidad de los distintos microorganismos aislados en el hospital

	<i>S. aureus</i> (n = 259)	SARM (n = 129)	<i>E. coli</i> (n = 701)	<i>E. coli</i> BLEE (n = 123)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 112)	<i>K. pneumoniae</i> BLEE (n = 24)	<i>P. aeruginosa</i> (n = 183)	<i>P. aeruginosa</i> R-IMP (n = 28)
OXACILINA	47	0						
AMOX-CLAV	47	0	62	25	74	21		
CEFOTAXIMA	47	0	83	0	75	0		
CEFTAZIDIMA	47	0	83	0	75	0	80	61
IMIPENEM	47	0	100	100	100	100	82	0
MEROPENEM	47	0	100	100	100	100	84	11
ERITROMICINA	46	13						
CLINDAMICINA	73	53						
COTRIMOXAZOL	100	100	60	42	78	40		
CIPROFLOXACINO			55	14	71	20	63	36
LEVOFLOXACINO	45	8						
RIFAMPICINA	99	98						
FOSFOMICINA			95	82	88	91		
GENTAMICINA			84	65	94	86		
TOBRAMICINA							93	92
AMIKACINA							98	92
VANCOMICINA	100	100						
LINEZOLID	100	100						
DAPTOMICINA	100	100						

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. BLEE: producción de betalactamasa de espectro extendido. R-IMP: resistente a imipenem. AMOX-CLAV: amoxicilina-clavulánico. Las cepas de *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* se corresponden con el número total de cepas aisladas de dichos microorganismos en las plantas de hospitalización. El total de cepas SARM está incluido en el cálculo de las cepas de *S. aureus*. El total de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE está incluido en el cálculo de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. El total de cepas de *P. aeruginosa* R-IMP está incluido en el cálculo de cepas de *P. aeruginosa*.

micina $\geq 0,5$ mg/L en los tres años de estudio varió del 21 al 40% en hospitalización y del 21 al 50% en UCI. El porcentaje total de cepas de *S. aureus* con CMI ≥ 1 mg/L fue inferior al 10% tanto en hospitalización como en la UCI.

De los 701 *E. coli* aislados en planta, 123 (17,5%) fueron cepas productoras de BLEE, mientras que en UCI descendió hasta un 11,7%. La sensibilidad de los aislados de *E. coli* procedentes de hospitalización tiende a mantenerse en los años estudiados, siendo ciprofloxacino, AMC y cotrimoxazol los antibióticos que presentan mayores resistencias (tabla 1).

En plantas de hospitalización se aislaron 112 cepas de *K. pneumoniae*, de las que 24 (21,4%) se correspondieron con cepas productoras de BLEE, cifra que asciende al 22% en UCI. Se observa una ligera tendencia al alza de la sensibilidad de *K. pneumoniae* a cotrimoxazol y ciprofloxacino, sin cambios en las carbapenemas. La sensibilidad a fosfomicina y gentamicina se situó por encima del 80% en las plantas de hospitalización (tabla 1).

De las 183 cepas de *P. aeruginosa* aisladas en las distintas plantas, 28 (15,3%) fueron cepas resistentes a imipenem. En UCI, la resistencia a imipenem se incrementó hasta un 17,4%. En el 2011 se observó una mejora general de la sensibilidad de *P. aeruginosa* en la UCI, con posterior declive en 2012, más notable en el caso de las carbapenemas. Por el contrario, en hospitalización apenas hubo cambios relevantes y la sensibilidad a los antibióticos testados, con excepción de ciprofloxacino, superó el 80% (tabla 1). Tanto las dos enterobacterias estudiadas como las cepas de *P. aeruginosa* presentaron una elevada resistencia a ciprofloxacino (tabla 1).

Incidencia acumulada de los aislados estudiados

Los datos de IA de los microorganismos estudiados se muestran en la figura 2 y la razón entre las densidades de incidencia en la UCI con respecto al hospital se muestra en la tabla 3.

Tabla 2 Porcentaje de sensibilidad de los distintos microorganismos aislados en la UCI

	<i>S. aureus</i> (n = 57)	SARM (n = 36)	<i>E. coli</i> (n = 51)	<i>E. coli</i> BLEE (n = 6)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 9)	<i>K. pneumoniae</i> BLEE (n = 2)	<i>P. aeruginosa</i> (n = 23)	<i>P. aeruginosa</i> R-IMP (n = 4)
OXACILINA	29	0						
AMOX-CLAV	29	0	64	55	67	34		
CEFOTAXIMA	29	0	89	0	60	0		
CEFTAZIDIMA	29	0	89	0	60	0	79	62
IMIPENEM	29	0	100	100	100	100	78	0
MEROPENEM	29	0	100	100	100	100	81	11
ERITROMICINA	31	9						
CLINDAMICINA	65	53						
COTRIMOXAZOL			70	22	65	34		
CIPROFLOXACINO			50	22	49	1	78	51
LEVOFLOXACINO	22	3						
RIFAMPICINA	100	100						
FOSFOMICINA			96	56	100	67		
GENTAMICINA			72	44	63	34		
TOBRAMICINA							91	94
AMIKACINA							95	100
VANCOMICINA	100	100						
LINEZOLID	100	100						
DAPTOMICINA	100	100						

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. BLEE: producción de betalactamasa de espectro extendido. R-IMP: resistente a imipenem. AMOX-CLAV: amoxicilina-clavulánico. Las cepas de *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* se corresponden con el número total de cepas aisladas de dichos microorganismos en la UCI. El total de cepas SARM está incluido en el cálculo de las cepas de *S. aureus*. El total de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE está incluido en el cálculo de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. El total de cepas de *P. aeruginosa* R-IMP está incluido en el cálculo de cepas de *P. aeruginosa*.

Los consumos de IMP, expresados como DDD durante el periodo en estudio en el HGMC, incluyendo la UCI, fueron: 3.935,75 en 2010, 3.637 en 2011 y 4.096,5 en 2012.

La IA de *S. aureus* muestra un descenso continuo en el hospital, mientras que la IA de SARM ha bajado tanto en hospital como en UCI (figura 2). La incidencia de bacteriemias por *S. aureus* sigue el patrón descendente en el hospital, mientras que en la UCI se duplica (datos no mostrados). La IA de *E. coli* y *E. coli* BLEE, así como la de *K. pneumoniae* y la de las cepas BLEE en el hospital apenas se ha modificado en los 3 años estudiados. Por el contrario, en la UCI es más variable y las cepas de *K. pneumoniae* BLEE muestran una tendencia al alza (figura 2). De forma similar, no se observan diferencias entre las IA de *P. aeruginosa* y las cepas IMP-R aisladas en el hospital en los últimos tres años, mientras que en la UCI la tendencia es ascendente, sobre todo para las cepas IMP-R (figura 2).

La estancia en UCI incrementa significativamente el riesgo de infectarse por los microorganismos estudiados con respecto al resto de plantas de hospitalización (tabla 3). Aunque el ries-

go de infectarse con cepas BLEE es también mayor en la UCI, se pierde la significación estadística por ser el número de cepas estudiadas muy bajo (6 cepas de *E. coli* BLEE y 2 cepas de *K. pneumoniae* BLEE) (tabla 3).

DISCUSIÓN

El porcentaje de cepas de SARM en nuestro hospital es elevado (50%), si bien, su incidencia ha disminuido tanto en las plantas de hospitalización (de 0,97 a 0,62%) como en la UCI, donde se redujo a la mitad entre los años 2010-2012 (de 0,53 a 0,27%). Esta tendencia descendente coincide con los datos del estudio europeo de vigilancia de las resistencias a antimicrobianos (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS), lo cual arroja cierto grado de optimismo pese a que en determinados países como el nuestro las cifras se sitúan por encima del 25%⁶. Así, el estudio de Vigilancia de Resistencias a los Antimicrobianos (VIRA) realizado en 2010 con cepas obtenidas de

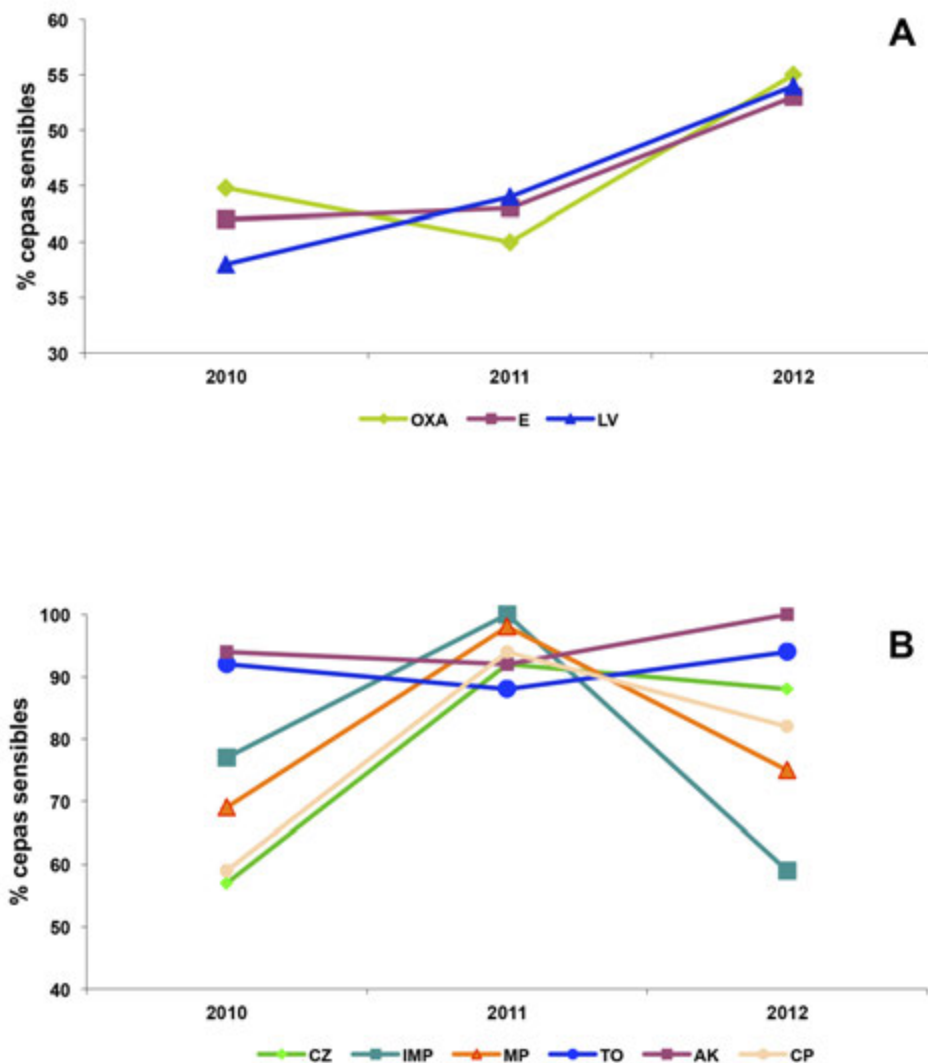


Figura 1 Tendencia de sensibilidad de *S. aureus* en plantas de hospitalización (A) y de *P. aeruginosa* (B) en la UCI.

OXA: oxacilina, E: eritromicina, LV: levofloxacino, CZ: Ceftazidima, IMP: imipenem, MP: meropenem, TO: tobramicina, AK: Amikacina, CP: ciprofloxacino

bacteriemias procedentes de 41 hospitales españoles muestra un porcentaje de SARM del 37%⁹, muy similar al 35% encontrado en el HGMC. A excepción de rifampicina, que conserva prácticamente toda la sensibilidad, las resistencias de nuestros aislados de *S. aureus* y SARM son muy elevadas también si se comparan con los aislados del estudio VIRAS⁹; si bien, nuestro estudio incluye otras muestras además de las invasivas. En base a los resultados de sensibilidad a cotrimoxazol, éste constituye una buena opción terapéutica en caso de infecciones por *S. aureus* en nuestro hospital, reservando vancomicina, linezolid y daptomicina para infecciones que revistan mayor severidad.

No se detectaron resistencias a vancomicina, sin embargo, el porcentaje de cepas de *S. aureus*, tanto de SARM como de SARM, con CMI a vancomicina $\geq 0,5$ mg/L por microdilución se ha duplicado en el año 2012, alcanzando el 60% en UCI. Para aislados de infecciones graves numerosos autores alertan del riesgo de fracaso terapéutico cuando la CMI de SARM a vancomicina es ≥ 1 mg/L por microdilución ($\geq 1,5$ mg/L por E-test)⁹⁻¹¹. Análogamente, se ha observado un fracaso del tratamiento con cloxacilina en caso de bacteriemia por cepas de SARM cuando la CMI de vancomicina es 2 mg/L¹¹.

En España, el porcentaje de cepas de *E. coli* BLEE se ha mantenido estable con cifras del 13,5%⁶, por debajo del 17%

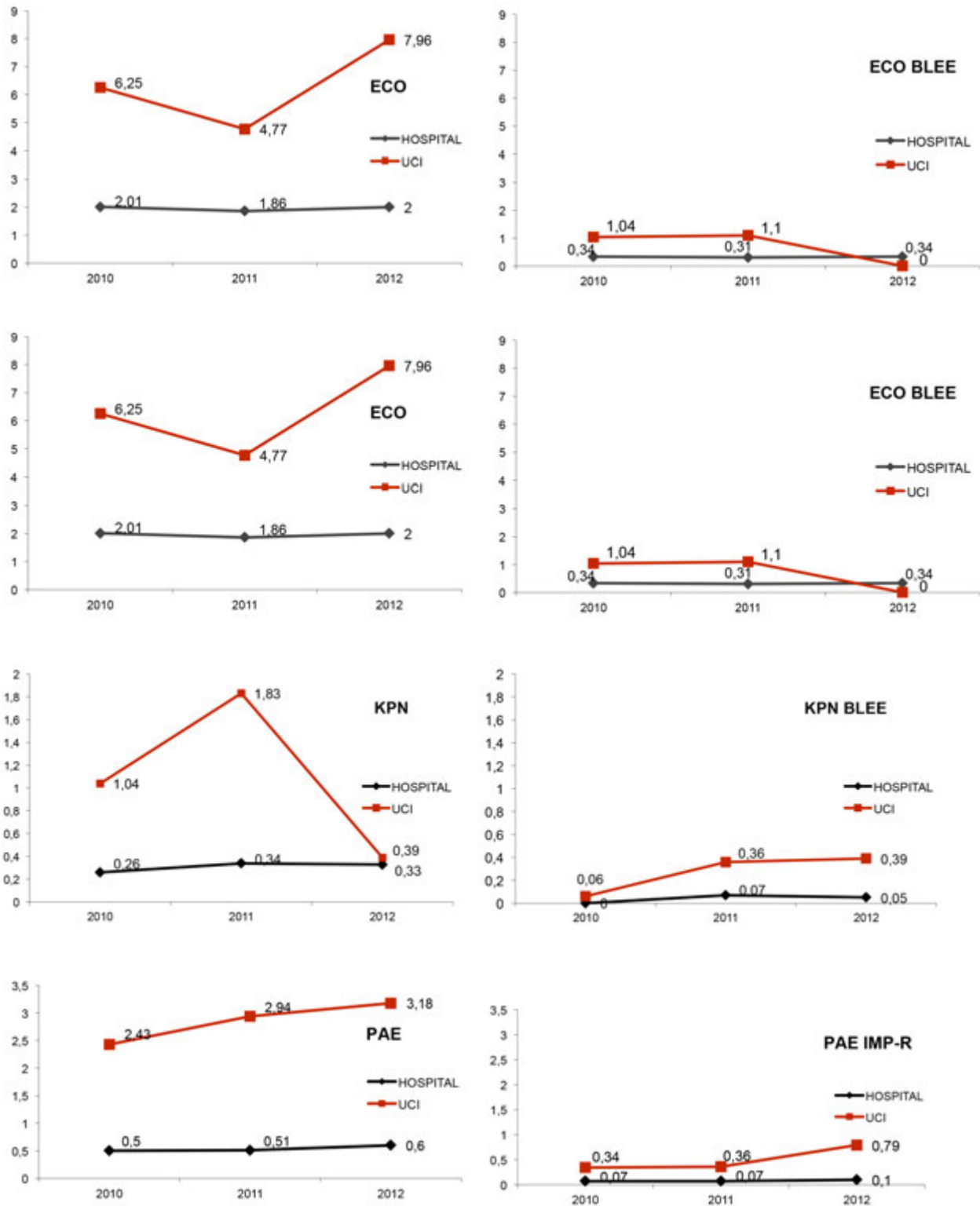


Figura 2 Incidencia acumulada de los distintos microorganismos estudiados

SAU: *Staphylococcus aureus*, SARM: *S. aureus* resistente a metilina, ECO: *Escherichia coli*, BLEE: cepa productora de betalactamasa de espectro extendido, KPN: *Klebsiella pneumoniae*, PAE: *Pseudomonas aeruginosa*, IMP-R: imipenem resistente.

Tabla 3 Razón de las densidades de incidencia de la UCI respecto al hospital

	Razón de tasas	IC95%	p
<i>S. aureus</i>	10,48	7,86 - 13,96	0,0000
SARM	13,29	8,91 - 19,36	0,0000
<i>E. coli</i>	3,46	2,60 - 4,60	0,0000
<i>E. coli</i> BLEE	2,32	0,83 - 5,20	0,1
<i>K. pneumoniae</i>	3,82	1,7 - 7,52	0,001
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	3,96	0,45 - 15,98	0,1
<i>P. aeruginosa</i>	5,98	3,70 - 9,26	0,0000
<i>P. aeruginosa</i> R IMP	6,80	1,73 - 19,44	0,008

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. BLEE: producción de betalactamasa de espectro extendido. R: resistente. IMP: imipenem

encontrado en nuestro estudio. Sin embargo, las cepas de *K. pneumoniae* BLEE se han incrementado en el HGMC en los últimos años (21%), situándose por encima de la media española (16,7%). Al comparar nuestras cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE con las que no las producen se observa en las primeras un descenso ligero en la sensibilidad a gentamicina, siendo este descenso más destacado en el caso de AMC y ciprofloxacino. La fosfomicina mantiene una sensibilidad excelente a lo largo de los tres años de estudio. En general, la pérdida de sensibilidad fue mayor en *E. coli* que en *K. pneumoniae*. Por tanto, no parece recomendable el uso de ciprofloxacino o AMC, dado el riesgo de fracaso o recurrencias. Por otra parte, la gravedad de las infecciones tratadas en UCI justifica un mayor consumo de aminoglucósidos. De hecho, en nuestro estudio, la pérdida de sensibilidad a gentamicina de ambas enterobacterias fue más acusada en la UCI que en otros servicios.

El porcentaje tan elevado de cepas BLEE y la corresponsión con otros grupos de antimicrobianos limita las opciones terapéuticas disponibles. A pesar de la emergencia de las carbapenemasas en España^{12,13}, con cifras del 0,8%⁶, en nuestro hospital no hemos detectado ninguna, de manera que las carbapenemas se mantienen como tratamiento de elección para infecciones por microorganismos productores de BLEE, así como de AmpC.

La resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenemas se ha ido incrementando en los últimos años, de manera que en el año 2003 un estudio multicéntrico español mostraba una resistencia a imipenem y meropenem de 14% y 8%, respectivamente¹⁴, mientras que actualmente España presenta una media de resistencia a carbapenemas del 16,4%, porcentaje muy similar al obtenido en nuestro hospital⁶. Nuestros aislados de *P. aeruginosa* presentan una resistencia más elevada a ceftazidima y fluorquinolonas que las cepas del estudio EARSS, mientras que la resistencia a aminoglucósidos es tres veces menor que la media española⁶. Destacamos la mejora de la sensibilidad a la mayoría de los antimicrobianos estudiados en el HGMC en el año 2011, coincidiendo con la puesta en marcha en nuestro centro de un

programa de optimización del uso de antibióticos. No obstante, en el año 2012 observamos una pérdida de la sensibilidad, más acusada para IMP, al mismo tiempo que se produce un aumento paralelo en el uso de este antibiótico, suponiendo un verdadero problema a la hora de tratar las infecciones por dicho microorganismo. La IA de *P. aeruginosa* y de las cepas IMP-R ha ido aumentando en los tres años estudiados, siendo este ascenso más llamativo en UCI, por lo que cabría plantearse realizar vigilancia activa de este microorganismo. Como era de esperar, el riesgo de adquirir una infección por este tipo de microorganismos multi-resistentes es mucho mayor en la UCI, llegando a ser hasta 13 veces mayor en el caso de cepas de SARM.

Este estudio presenta las limitaciones de los estudios retrospectivos, con mayor riesgo de sesgos de selección e información. Además, no ha sido posible diferenciar si los aislados correspondían a infecciones nosocomiales o fueron adquiridos previamente al ingreso del paciente.

En conclusión, consideramos destacable el número elevado de cepas SARM (63%) en la UCI, las cuales muestran correlación sobre todo para eritromicina y levofloxacino. Asimismo, el incremento de cepas de *S. aureus*, sean SARM o SARM, con CMI $\geq 0,5$ mg/L obliga a mantener la alerta, especialmente en infecciones graves. La reducción a la mitad de la IA de SARM en la UCI en el año 2012 podría relacionarse con una vigilancia activa adecuada, lo que invita a pensar en ampliar esta vigilancia a *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas dado el incremento constante de su incidencia. Los aminoglucósidos conservan una sensibilidad excelente frente a *Pseudomonas*, probablemente relacionada con las precauciones en su uso a fin de reducir la toxicidad renal. El porcentaje de cepas BLEE de *E. coli* se mantiene constante, mientras que asciende en *K. pneumoniae*. Fosfomicina y gentamicina al contrario que AMC y ciprofloxacino, mantienen buena sensibilidad frente a ambas enterobacterias. La tendencia ascendente de las resistencias restringe las alternativas de tratamiento, por lo que es necesario prevenir la transmisión de estos microorganismos multi-resistentes mediante el uso prudente de los antibióticos y el lavado adecuado de manos¹⁵.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez-Lerma F, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2012; 72:447-70.
2. Gould IM, David MZ, Esposito S, Garau J, Lina G, Mazzei T, et al. New insights into methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis, treatment and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:96-104.
3. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al.; Spanish Network for Research in Infectious Diseases REIPI. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem re-

- sistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1265-72.
4. Martínez-Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(Supl. 2):25-31.
 5. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:546-53.
 6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx.
 7. Livermore DL. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009; 64 (Suppl. 1):i29-36.
 8. John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24:471-85.
 9. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López-Fabal F, Gómez M; VIRA Study Group. Comparative activities of daptomycin and several agents against staphylococcal blood isolates. Glycopeptide tolerance. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 70:373-9.
 10. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 54:755-71.
 11. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26 (Suppl. 1):1-84.
 12. Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of *Enterobacteriaceae* infection involving VIM-1 metallo- β -lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1171-8.
 13. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1608-14.
 14. Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS, Sánchez Romero I, et al; Grupo Español para el estudio de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa*: estudio multicéntrico en 136 hospitales españoles. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16:41-52.
 15. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, de Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 1):1-55.

Carta al Director

Ana Belén García¹
Jaime Otero²
Daniel Ortega²
Francisco Javier Candel¹

Aislamiento de *Pasteurella dagmatis* tras mordedura de tigre

¹Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

²Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Sr. Editor: la interacción con animales, bien en el contexto doméstico, o en trabajos relacionados con su cuidado, constituye un riesgo para la adquisición de zoonosis. Estas enfermedades infecciosas están causadas por bacterias propias de su flora habitual, destacando en el caso de los mamíferos, géneros como *Brucella*, *Capnocytophaga* o *Pasteurella*¹. Estos microorganismos, aislados con distinta frecuencia según la especie animal, son reconocidos como patógenos veterinarios, pero en humanos pueden causar infecciones en lesiones producidas por agresión o contacto². Presentamos el caso de una infección por *Pasteurella dagmatis* en el contexto de un ataque de un felino de gran tamaño (una hembra de tigre de Bengala de 8 años), que ocasionó en el paciente diversas heridas provocadas por mordeduras y arañazos.

Se trata de un varón de 35 años de edad sin antecedentes personales de interés, domador de fieras de profesión, que es traído al servicio de urgencias tras sufrir la agresión por un tigre. A su llegada el paciente se encontraba consciente y orientado, estable y sin focalidad neurológica, afectación torácica ni abdominal. Presentaba heridas múltiples siendo las de mayor relevancia una a nivel de cuero cabelludo en región occipital tipo scalp de 15 cm aproximadamente, tres heridas incisas de 4 cm de extensión y 3 cm de profundidad en región cervical posterior y una herida inciso contusa en región laterocervical derecha (figura 1) con afectación del músculo platisma, y crepitación cutánea a dicho nivel pero sin signos de sangrado activo. Se descartó afectación vascular y de vía aérea superior tras realización de TC con contraste oral e iv y laringoscopia. Bajo asepsia, se realizó lavado exhaustivo de las heridas con antiséptico. El paciente permaneció ingresado con amoxicilina-clavulánico iv y curas diarias de heridas por espacio de 7 días evolucionando favorablemente.

Tras la siembra y cultivo aeróbico de muestras procedentes de heridas ocasionadas por mordeduras, se obtuvo un

crecimiento de colonias grisáceas, mucosas y no hemolíticas en agar sangre (Columbia agar, Biomérieux), y una ausencia de crecimiento en placas de agar Mc Conkey (figura 2). En la tinción de Gram se observaron cocobacilos gramnegativos. Se realizó el estudio bioquímico mediante el sistema de microdilución Wider (Soria Melguizo). El aislado se describió como catalasa y oxidasa positivas, ureasa negativa y producción de indol positiva, y finalmente se identificó como *P. dagmatis* mediante espectrometría de masas MALDITOF (Bruker), con un score de 2,095. En las placas de cultivo también se aislaron colonias alfa hemolíticas de *Streptococcus minor*, un colonizador habitual de la cavidad oral animal. En las pruebas de sensibilidad in vitro a antibióticos el aislado resultó ser sensible a betalactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol y tetraciclinas.

El género bacteriano *Pasteurella* se encuentra presente de forma habitual como flora orofaríngea de cánidos y félidos³. Es transmitida al humano a través de arañazos, mordiscos y secreciones, aunque se han documentado casos de infección en ausencia de contacto con animales en pacientes alcohólicos o inmunodeprimidos. Los cuadros clínicos derivados de la infección por este género abarcan desde la infección de piel y tejidos blandos, hasta meningitis, neumonía, endocarditis y peritonitis^{4,5}.

Dentro de este género, *P. dagmatis* es una especie poco frecuente, por lo que puede ser incorrectamente identificada por los sistemas bioquímicos basados en microdilución utilizados en la rutina del laboratorio⁶. En nuestro caso, el uso de espectrometría de masas ha resultado de gran utilidad debido a la extensa base de datos de la que disponemos y a la mayor precisión de la técnica. Aunque *P. multocida* es la especie más frecuentemente aislada, *P. dagmatis* también ha sido descrita como agente etiológico de infecciones causadas por mordeduras de felinos y perros³. En un reciente estudio, se ha descubierto la diferenciación genética que presenta esta especie según el hospedador que colonice, describiéndose la asociación de determinadas subpoblaciones con la especie animal (perro, gatos y un tigre) que provocó las lesiones⁷. En nuestro caso no ha sido posible genotipar el aislado y por tanto no hemos podido relacionar la posible presencia de una subpoblación de *P. dagmatis* con la especie del felino de gran tamaño.

Correspondencia:
Ana Belén García.
Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
E-mail: anabelengarciag@gmail.com



Figura 1 Heridas múltiples por zarpazo y mordedura en tronco y cabeza (A), Scalp occipital de 15 cm tras zarpazo (B), herida inciso-contusa tras mordedura en musculo platisma (C).

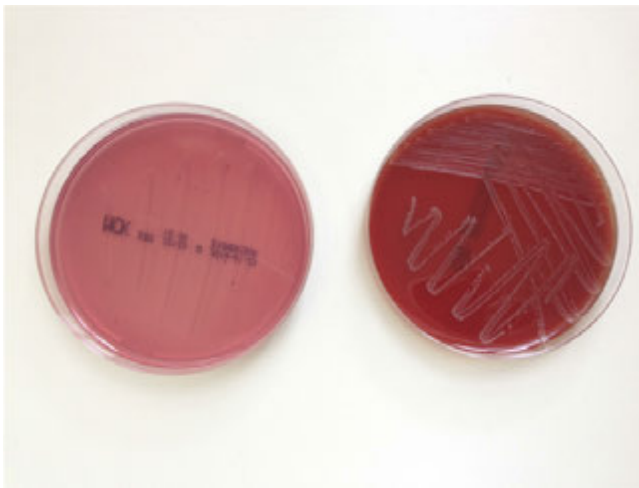


Figura 2 Crecimiento de colonia grisácea mucosa en agar sangre sin observarse crecimiento en agar Mc Conkey

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrahamian F.M, Goldstein E.J. Microbiology of animal bite wound infections. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 231-46.
2. Pérez J, Candel FJ, Baos E et al. Celulitis tras mordedura de gato. Rev Esp Quimioter 2009; 22: 221-3.
3. Zurlo JJ. Pasteurella species. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7ª ed. Churchill Livingstone, 2010; Vol II, 228: 2939-42.
4. Ashley BD, Noone, Dwarakanath AD. Fatal *Pasteurella dagmatis* peritonitis and septicaemia in a patient with cirrhosis: a case report and review of the literature. J Clin Pathol 2004; 57:210-2.
5. Weber D, Wolfson J, Swartz M. *Pasteurella multocida* infections. Report of 34 cases and review of the literature. Medicine 1984; 63:133-54.
6. Akahane T, Nagata M et al. A case of wound dual infection with *Pasteurella dagmatis* and *Pasteurella canis* resulting from a dog bite -- limitations of Vitek-2 system in exact identification of *Pasteurella* species. Eur J Med Res 2011; 16: 531-6.
7. Król J, Bania J, Florek M, Podkowik M et al. Genetic diversity of *Pasteurella dagmatis* as assessed by analysis of the 16S rRNA and rpoB gene sequences. Curr Microbiol 2011; 63: 87-93.

Se han descrito cepas productoras de betalactamasas en algunas especies, y resistencia a cefalosporinas, eritromicina y aminoglucósidos en *P. multocida*. Sin embargo, y según nuestra experiencia, *P. dagmatis* presentó una sensibilidad in vitro uniforme ante todos los grupos de antimicrobianos, siendo el uso de betalactámicos, principalmente amoxicilina-clavulánico, el tratamiento de elección frente a cualquier infección. Otras alternativas terapéuticas son las tetraciclinas, las fluoroquinolonas o el cotrimoxazol. Al establecer el tratamiento es importante tener en cuenta el componente anaerobio y poli-microbiano que acompaña a las infecciones por mordeduras de animal.

Carta al Director

Carmen Amores-Antequera
Cristóbal Almazán-Alonso
Purificación Cantudo-
Muñoz
Laura Gómez-Fernández

Estudio microbiológico de vulvovaginitis en niñas prepúberes

Sección de Microbiología. Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio. Hospital San Agustín (Linares).

Sr. Editor: la vulvovaginitis es el principal motivo de consulta ginecológica tanto en niñas prepúberes como en adolescentes¹. Su etiología puede ser infecciosa o no infecciosa. Entre las causas no infecciosas están la utilización de productos irritantes, mala higiene, presencia de cuerpo extraño, defectos anatómicos, enfermedades dermatológicas vulvares y abuso sexual. Con respecto a las causas infecciosas, es ampliamente aceptada la clasificación según el agente etiológico en específicas, cuando existe un germen causal claramente identificable, e inespecíficas, siendo estas últimas las más frecuentes (75%)^{1,2}. Son estas vulvovaginitis inespecíficas las que presentan mayor problema diagnóstico, ya que existen pocos estudios sobre la flora vaginal normal en niñas prepúberes, y sobre el papel que la flora entérica desempeña en la etiología de estas infecciones³. Con objeto de conocer los agentes etiológicos de vulvovaginitis en niñas prepúberes en nuestro medio, y la presencia de reacción inflamatoria en dichos procesos, hemos realizamos un estudio retrospectivo de los cultivos de exudado vaginal en niñas de 0 a 12 años con sospecha de vulvovaginitis, realizados entre enero de 2005 y diciembre de 2013. Todos los exudados fueron sembrados en agar sangre, agar chocolate y agar columbia CNA con sangre de cordero, incubados en atmósfera de CO₂ a 35°C, y agar sabouraud a 30°C. (BioMérieux). En todas las muestras se realizó examen microscópico en fresco para estudio de reacción inflamatoria, presencia de levaduras y trichomonas. Se consideró ausencia de reacción inflamatoria cuando se observaron menos de 5 leucocitos polimorfonucleares por campo con objetivo de 40X. Se realizó identificación y antibiograma de aquellas bacterias que se aislaron en cultivo puro o muy abundante y que habitualmente no se consideran como parte de la flora vaginal o fecal. La presencia de flora mixta compuesta por corynebacterias, estafilococos coagulasa negativos y estreptococos no hemolíticos se informó como flora saprofita. La presencia abundante de *Escherichia coli*

y/o *Enterococcus* sp, se informó como flora mixta fecal, no realizándose antibiograma. Se cultivaron 138 exudados vaginales de niñas con edades comprendidas entre 0 y 12 años (73% entre 4 y 9 años). En 35 casos (25%) se aislaron 41 microorganismos potencialmente patógenos (en cuatro cultivos se aislaron dos patógenos y en un caso, tres). En la tabla 1 se muestran los cultivos totales por intervalo de edades y resultados del cultivo. Los aislamientos más frecuentes fueron patógenos respiratorios: *Streptococcus pyogenes* 16 casos (11,5%), *Haemophilus* sp 11 casos (7,9%) (9 *Haemophilus influenzae* y 2 *Haemophilus parainfluenzae*) seguidos de *Staphylococcus aureus* y *Candida* sp, en ambos casos 4 aislamientos (2,9%) *Streptococcus agalactiae* 3 casos (2,1%). En el estudio microscópico en fresco se observaron cinco o más leucocitos por campo en 24 de los 35 exudados con cultivo positivo para posibles patógenos (68%). En la tabla 2 se muestra la relación entre la presencia de reacción inflamatoria y el resultado del cultivo. En los cultivos con flora mixta fecal, solo se observaron leucocitos en 4 exudados de 30 (13%). En los cultivos con flora mixta epitelial, se observaron leucocitos en 11 exudados de 73 (15%). Con frecuencia, en el diagnóstico microbiológico de las vulvovaginitis, es difícil discernir si las bacterias aisladas son los agentes etiológicos del proceso o son parte de la flora normal, Las bacterias consideradas generalmente patógenas en este grupo de edad son: *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella* y *Yersinia enterocolitica* y *Neisseria meningitidis*, pero con frecuencia se obtienen cultivos puros o muy abundantes de *E. coli* y/o *Enterococcus faecalis*⁴. En nuestro caso 21,7% de los cultivos fueron flora mixta fecal. Pensamos que la presencia o ausencia de leucocitos en la secreción podría ser de utilidad en estos casos. Encontramos que la presencia de 5 o más leucocitos por campo presenta una sensibilidad del 68% y una especificidad del 85% cuando se consideran no significativos los cultivos con flora mixta fecal y los cultivos con flora mixta vaginal. El valor predictivo negativo es del 88%. La presencia de leucocitos no necesariamente implica la presencia de bacterias patógenas pero, cuando están ausentes, la infección es poco probable. Estos resultados coinciden con los publicados por otros autores⁵⁻⁷. Concluimos que la mayoría de las vulvovaginitis en la infan-

Correspondencia:
Cristóbal Almazán Alonso
Hospital San Agustín de Linares (Jaén)
Avenida de San Cristóbal s/n
E-mail: almazanalonso@hotmail.com

Tabla 1		Cultivos totales, por intervalo de edades y resultado del cultivo							
Grupos edad Años	Cultivos totales	<i>S. pyogenes</i>	<i>Haemophilus</i> sp	<i>S. aureus</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>Candida</i> sp	*Otros	Flora mixta fecal	Flora vaginal
0-3	18	1		1				4	12
4-6	54	11	5	1			1	12	28
7-9	47	2	6	2		2	2	12	22
10-12	19	2			3	2		2	11
Total	138	16	11	4	3	4	3	30	73

* *Klebsiella pneumoniae* (1) *Streptococcus anginosus* (1) y uno con *Pseudomonas aeruginosa* y *Morganella morganii*.

Cultivos con más de un aislamiento: 1 *S. pyogenes* y *S. aureus*, 1 *S. pyogenes* y *H. parainfluenzae*, 1 con *S. aureus*, *H. influenzae* y *Candida* sp, 2 con *S. agalactiae* y *Candida* sp

Tabla 2		Resultados del cultivo bacteriano y presencia de leucocitos en el examen microscópico en fresco.	
Cultivo	>5 leucocitos/campo	< 5 leucocitos/campo	
	Nº (%)	Nº (%)	
<i>S. pyogenes</i>	12 (75)	4 (25)	
<i>Haemophilus</i> sp	7 (78)	2 (22)	
<i>S. aureus</i>	2 (67)	1 (33)	
Otros	3 (43)	4 (57)	
Flora fecal	4 (13)	26 (87)	
Flora vaginal	11 (15)	62 (85)	

- Stricker T, Navratil F, Sennhauser F. Vulvovaginitis in prepubertal girls. Arch Dis Child 2003; 88:324-6.
- Jaquiere A, Stylianopoulos A, Hogg G, Grover S. Vulvovaginitis: clinical features, aetiology, and microbiology of the genital tract. Arch Dis Child 1999; 81:64-7.
- Yilmaz AE, Celik N, Soylu G, Donmez A, Yuksel C. Comparison of clinical and microbiological features of vulvovaginitis in prepubertal and pubertal girls. J Formosan Med Assoc 2012; 111:392-6.

cia son inespecíficas, y que las bacterias de origen respiratorio (especialmente *S. pyogenes* y *H. influenzae*) son la principal causa de vulvovaginitis específica, asociándose en este estudio, a reacción inflamatoria en un 76%.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación por parte de ningún organismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Hill M. Jasper, MD. FAAP. Vulvovaginitis in the Prepubertad Child. Clin Ped Emerg Med 2009; 10:10-3.
- Garden AS. Vulvovaginitis and other common childhood gynaecological conditions. Archives of disease in childhood-Education & practice edition 2011; 96:73-8.
- Hammerschlag MR, Alpert S, Rosner I, Thurston P, Semine D, McComb D, et al. Microbiology of the vagina in children: normal and potentially pathogenic organisms. Pediatrics 1978; 62:57-62.
- Joishy M, Ashtekar CS, Jain A, Gonsalves R. Do we need to treat vulvovaginitis in prepubertal girls? BMJ: Brit Med J 2005; 330:186.

Carta al Director

Jordina Munrós¹
Inmaculada Alonso¹
Marta Del Pino¹
Jaume Pahisa¹
Manel Almela²
José Mensa³
Francisco Carmona¹

Peritonitis primaria por *Streptococcus pyogenes*

¹Servicio de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Hospital Clínic de Barcelona.

²Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona.

³Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona.

Sr. Editor: la peritonitis de origen infeccioso habitualmente es secundaria a procesos patológicos del tracto gastrointestinal o genitourinario y suele ser polimicrobiana. Se denomina peritonitis primaria o espontánea aquella en la que no se objetiva ninguna causa evidente. Generalmente es de etiología monomicrobiana¹ y se observa en pacientes afectados de cirrosis hepática, síndrome nefrótico o inmunosupresión. Su hallazgo en personas sin ninguna comorbilidad es muy poco frecuente². Los microorganismos causales de peritonitis primaria en pacientes sanos son: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* y *Fusobacterium necrophorum*^{1,3}. La peritonitis primaria por *S. pyogenes* se observa especialmente en mujeres y puede evolucionar en pocas horas a un síndrome del shock tóxico estreptocócico (SSTE) con fallo multiorgánico secundario⁴.

En el presente artículo se expone el caso de una mujer joven, previamente sana, que ingresó en el Servicio de Ginecología de nuestro centro bajo la sospecha de una enfermedad inflamatoria pélvica y cuyo diagnóstico final fue de peritonitis primaria por *S. pyogenes* complicada con un SSTE. A propósito del caso se realiza una revisión sistemática de la literatura sobre las características, las opciones diagnósticas y terapéuticas y el tratamiento específico del SSTE.

Mujer de 21 años sin antecedente médico-quirúrgico de interés y sexualmente activa que acudió al Servicio de Urgencias derivada de otro centro por dolor abdominal severo de inicio súbito y de predominio en hipogastrio, de 12 horas de evolución. Se había realizado una ecografía y una tomografía computerizada (TC) abdominal en las que no se había visualizado patología intraabdominal. A su llegada la tensión arterial era 83/52, el pulso 101 latidos por minuto, la saturación de O₂ de 97% y la temperatura axilar 36,7°C. A la exploración destacaba una clara defensa a la palpación abdominal, con signos de irritación peritoneal, de predominio en hipogastrio.

En la ecografía transvaginal sólo se evidenció líquido libre en cantidad moderada en pelvis. La analítica al ingreso presentaba proteína C reactiva (PCR) 1,4 mg/dL, leucocitos 3,53x10⁹/L (78% neutrófilos), hemoglobina 12,2 mg/dL, hematocrito 36%, plaquetas 161x10⁹/L y tiempo de protrombina 73,4%. El test de embarazo en orina fue negativo. Se realizó una laparoscopia exploradora debido al estado clínico y los resultados analíticos de la paciente y la ausencia de alteraciones intraabdominales causantes de peritonitis en las pruebas de imagen. Los únicos hallazgos fueron la presencia de exudado purulento en cantidad moderada en fondo de saco de Douglas y trompas discretamente hiperémicas. Se realizaron lavados y se tomaron muestras del exudado para cultivo. Se orientó el caso como una enfermedad inflamatoria pélvica y se inició antibioterapia endovenosa con gentamicina y clindamicina.

A las pocas horas de la intervención, el estado general de la paciente se deterioró. El abdomen era muy doloroso y aparecieron distensión abdominal, diarrea sin productos patológicos y exantema cutáneo pruriginoso, junto con inestabilidad hemodinámica y temperatura axilar de 37,8°C. En la analítica destacaba PCR 18,23 mg/dL, creatinina 1,23 mg/dL, leucocitos 13x10⁹/L (97,7% neutrófilos) y tiempo de protrombina 31,8%. La paciente fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se inició perfusión de drogas vasoactivas y se modificó la antibioterapia a piperacilina/tazobactam y doxiciclina. A pesar de ello, la paciente evolucionó de forma tórpida, con requerimientos de noradrenalina en aumento, saturación de O₂ de 85% junto con radiografía de tórax compatible con síndrome de distrés respiratorio que requirió ventilación mecánica no invasiva, y persistencia de alteraciones analíticas (aumento de PCR a 29 mg/dL, plaquetopenia de 74x10⁹/L, bilirrubina total 4,40 mg/dL, gamma-glutamil transpeptidasa 67 UI/L, tiempo de protrombina 41,5%). Se modificó la doxiciclina por tigeciclina y metronidazol. Se realizó una TC abdominal con contraste que informó de importante cantidad de líquido libre intraabdominal de predominio en pelvis asociado a signos de peritonitis difusa. Se decidió realizar una laparotomía (72 horas después de la laparoscopia), se drenó gran cantidad de líquido peritoneal purulento, se remitió nueva muestra para cultivo y se realizaron lavados intraabdominales. La exploración de genitales internos fue estrictamente normal y la revisión exhaustiva del tracto intestinal fue negativa.

Correspondencia:
Jordina Munrós Feliu
Servicio de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Hospital Clínic de Barcelona.
C/ Villarroel, 170. Escalera 5ª - 2ª planta
08036 Barcelona
Tfno.: 932 27 54 00- Ext 5436 - Fax: 932 27 93 25
E-mail: jmunros@clinic.ub.es

Tabla 1 Definición de síndrome del shock tóxico estreptocócico por el CDC (2010)⁵.

- I. Criterios clínicos
- Hipotensión (tensión arterial sistólica igual o inferior a 90 mmHg para adultos o inferior al quinto percentil por edad para pacientes de menos de 16 años de edad)
 - Dos o más de los siguientes criterios:
 - Insuficiencia renal: creatinina igual o superior a 2 mg/dL en adultos o dos veces el límite superior de la normalidad según la edad. En pacientes con insuficiencia renal preexistente, un valor superior al doble de su valor de base
 - Coagulopatía: plaquetopenia igual o inferior a $100 \times 10^9/L$ o coagulación intravascular diseminada
 - Alteraciones de la función hepática: valores de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa o bilirrubina superiores o iguales al doble del límite superior de la normalidad para la edad del paciente. En pacientes con insuficiencia hepática preexistente, un valor superior al doble de su valor de base
 - Síndrome de distrés respiratorio agudo
 - Aparición de erupción macular eritematosa generalizada que se puede descamar
 - Necrosis de tejidos blandos, incluyendo fascitis necrotizante, miositis o gangrena

II. Criterio microbiológico: aislamiento de estreptococo del grupo A

CLASIFICACIÓN DEL CASO:

CASO PROBABLE: cumple los criterios clínicos en ausencia de otra etiología identificada para la patología y con el aislamiento de estreptococo del grupo A en una localización no estéril.

CASO CONFIRMADO: cumple los criterios clínicos y se ha aislado estreptococo del grupo A en una localización normalmente estéril (sangre, LCR, líquido articular, pleural, peritoneal o pericárdico).

En el cultivo del exudado peritoneal de la primera intervención quirúrgica se aisló *S. pyogenes*. El resto de cultivos realizados durante el ingreso fueron negativos (urinocultivos, hemocultivos, cultivos de catéteres, exudado de segunda intervención y frotis endocervical para estudio de chlamydia y gonococo), del mismo modo que también lo fueron las serologías para el estudio de VHB, VIH y lúes.

Durante las 48h siguientes la paciente presentó una mejoría progresiva, sin precisar drogas vasoactivas y con mejoría del distrés respiratorio. La analítica mostró un descenso de la PCR (10,34 mg/dL) y normalización de los leucocitos, junto con una mejoría de la función hepática y renal, persistiendo aún plaquetopenia ($38 \times 10^9/L$). Se indicó antibioterapia vía oral durante 7 días con amoxicilina-ácido clavulánico ante el buen estado clínico de la paciente, que fue dada de alta 12 días después del inicio del cuadro.

El caso presentado cumple varios de los criterios descritos por el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) (tabla 1) para el diagnóstico de peritonitis primaria causada por *S. pyogenes* y complicada con un SSTE⁵: aislamiento de *S.*

pyogenes en el cultivo del exudado peritoneal de la primera intervención, hipotensión, alteración de la biología hepática, coagulopatía, exantema y síndrome de distrés respiratorio. La paciente recibió tratamiento con diversas pautas antibióticas (betalactámicos, metronidazol, clindamicina, doxiciclina) y mediante cirugía en dos ocasiones con lavados peritoneales, junto con medidas de soporte, todo ello contribuyendo a su completa recuperación.

S. pyogenes es un estreptococo beta hemolítico del grupo A de Lancefield ampliamente conocido como causante de faringoamigdalitis aguda e infecciones de piel y tejidos blandos como el impétigo, la erisipela, la fascitis necrotizante y la miositis; también se ha descrito en la sepsis puerperal. Es capaz de causar entidades clínicas no supuradas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda postestreptocócica. *S. pyogenes* puede producir toxinas como las estreptolisinas S y O y toxinas pirogénicas que actúan como superantígenos responsables del SSTE⁶, la mortalidad del cual es superior al 25% en algunas series^{1,4}.

La peritonitis primaria por *S. pyogenes* es una entidad muy poco frecuente reportada en la literatura desde 1975, en su mayoría como casos clínicos aislados. Desde entonces hasta la fecha se han comunicado al menos 36 casos. La mayoría de ellos presentaron una evolución desfavorable con desarrollo de un shock séptico o de un SSTE. En la tabla 2 se resumen las características de los casos, incluyendo la edad, el sexo, los antecedentes personales o factores de riesgo asociados y si se realizó prueba de imagen abdominal. Se recogen también los casos en que se sometió al paciente a una intervención quirúrgica y los hallazgos, si se evidenció el desarrollo de un SSTE y el origen de los cultivos en los que se aisló *S. pyogenes*. Finalmente, también se ha incluido la antibioterapia usada y si se administró inmunoglobulina intravenosa.

Los casos revisados afectan a personas jóvenes (edad media 32 años, rango 14-87) y en su mayoría previamente sanas, con predominio del sexo femenino (hasta 4 veces superior al masculino). Por este motivo, a pesar de no estar bien esclarecida la vía de acceso del microorganismo al peritoneo, se ha postulado una posible vía ascendente a través del tracto genital. *S. pyogenes* no es un microorganismo habitual de la flora vaginal⁷, por ello su hallazgo en un cultivo vaginal, cervical, endometrial o de un dispositivo intrauterino (DIU), como se ha comunicado en alguno de los casos descritos, se podría atribuir a una posible colonización tras transmisión sexual orogenital. En este sentido, se han descrito casos de mujeres con peritonitis primaria o enfermedad inflamatoria pélvica graves por *S. pyogenes* cuyas parejas sexuales eran portadores asintomáticos de la bacteria en orofaringe^{8,9}. También se ha sugerido un origen hematógeno iniciado en la piel o en las vías aéreas superiores en pacientes en los que el microorganismo se aisló en cultivo de secreción faríngea o piel y en casos de peritonitis primaria con historia personal o familiar de faringoamigdalitis o de lesión cutánea por *S. pyogenes*^{4,7,9,10}.

La terapia inicial debe ir dirigida a la estabilización del paciente y al tratamiento de la infección, habitualmente con

Tabla 2 Revisión de los casos de peritonitis primaria descritos en la literatura (1975–2013).									
Autor, año de publicación	Edad	Sexo	Antecedentes	Prueba de imagen abdominal	SSTE	Cirugía	Cultivos <i>S. pyogenes</i> (+)	Antibióticos	IgG ev
Golden, 1975 ¹⁴	31	M	No	n.e.	No, SS	LPT	P	n.e.	n.e.
Monif, 1977 ¹⁵	n.e.	M	No	n.e.	n.e.	LPT	P	n.e.	n.e.
Gribbin, 1990 ¹⁶	44	H	Hepatopatía	n.e.	No	LPT	P, HC	n.e.	n.e.
Casadevall, 1990 ¹⁷	87	M	No	n.e.	No, SS	LPT	P	n.e.	n.e.
Casadevall, 1990 ¹⁷	42	M	Diabetes	n.e.	No, SS	No, paracentesis	P: cocos G+	n.e.	n.e.
Christen, 1990 ¹⁸	50	M	No	n.e.	Sí	LPT	P, HC	Amplio espectro → Penicilina	n.e.
Christen, 1990 ¹⁸	58	M	No	n.e.	No, SS	LPT	HC	Amplio espectro → Penicilina	n.e.
Brase, 1992 ¹⁹	34	M	Hepatopatía	n.e.	No, SS	LPT x2, en 1º: apendicectomía	P, HC, faringe	n.e.	n.e.
Gelshorn, 1993 ²⁰	46	H	Ampolla cutánea	n.e.	Sí	LPT	HC	n.e.	n.e.
Troillet, 1994 ²¹	17	M	No	n.e.	No	LPT	P, HC	n.e.	n.e.
Graham, 1995 ²²	39	M	Familiares con faringitis	n.e.	No	LPT: pus abundante	P	Amplio espectro → Penicilina → Amoxicilina	n.e.
Moskovitz et al., 2000 ⁷	39	M	No	n.e.	Sí	Pus. Apéndice inflamado (no se especifica técnica quirúrgica)	P, HC, V	Levofloxacino + metronidazol → ceftriaxona + ampicilina/sulbactam	n.e.
Vuilleumier y Halkic, 2001 ²³	33	M	2 meses post-parto	n.e.	Sí	LPT.Pus. Trompas hiperémicas	P, HC, endometrio	Imipenem → clindamicina + meropenem	Sí
Gisser et al., 2001 ⁸	45	M	Portadora de DIU	Ecografía	Sí	1º paracentesis. LPT x2: HT + DA	P, HC, DIU	Clindamicina, ceftriaxona	Sí
Sanchez y Lancaster, 2001 ²⁴	34	H	No	TC	No	LPT: pus Apendicectomía	P	Tazocel → Penicilina + clindamicina	No
Gavala et al., 2002 ²⁵	40	H	Faringitis	TC (después de cirugía)	Sí	LPT x2: peritonitis difusa	P	Metronidazol+netilmicina → piperacilina/tazobactam	No
Kanetake et al., 2004 ⁶	40	H	Hija con faringitis	Rx, TC y ecografía	Sí	LPT: ascitis purulenta	P	Sí, no se especifican	Sí
Brivet et al., 2005 ²⁶	58	M	Apendicectomía, abortos	TC	n.e.	LPS: peritonitis	HC	Amoxicilina/ác. clavulánico + gentamicina	No
Brivet et al., 2005 ²⁶	82	M	Adenomas colorectales, tabaquismo, absceso dental	TC abdominal	n.e.	No	HC	Amoxicilina/ác. clavulánico	No

Tabla 2 Revisión de los casos de peritonitis primaria descritos en la literatura (1975-2013) (cont.).									
Autor, año de publicación	Edad	Sexo	Antecedentes	Prueba de imagen abdominal	SSTE	Cirugía	Cultivos <i>S. pyogenes</i> (+)	Antibióticos	IgG ev
Saha et al., 2006 ²⁷	23	M	No	TC y ecografía	n.e.	LPT: ascitis y trompas de Falopio inflamadas	HC	Ceftriaxona + metronidazol + doxiciclina → penicilina + clindamicina + ciprofloxacino + doxiciclina	No
van Lelyveld-Haas et al., 2008 ²⁸	28	M	No	No	No	LPT: pus	P, HC, V	Tazocel → penicilina	No
Van Den Bossche et al., 2008 ²⁹	52	M	Laringitis	TC	Sí	LPT: pus	P, HC	Eritromicina, penicilina y clindamicina	Sí
Kinsella A et al., 2009 ³⁰	23	H	Picadura de insecto	TC	No	LPT	P, HC	n.e.	n.e.
Haap et al., 2010 ¹⁰	27	M	No	Ecografía y TC	No, SS	1º paracentesis LPT: pus	HC	Amoxicilina/ác. clavulánico → tazocel + ciprofloxacino + metronidazol	No
Tilanus et al., 2010 ⁴	39	M	No	Ecografía y TC	Sí	LPT: peritonitis	HC	Amoxicilina/ác. clavulánico + clindamicina + gentamicina → cefuroxima + metronidazol + ciprofloxacino → penicilina	Sí
Monneuse et al., 2010 ¹	35 (media)	5 M	2 casos: fascitis	TC	5 SSTE	3 LPT y 3 LPS (pus)	4 c.: P	Amoxicilina/ác. clavulánico, amikacina, ceftriaxona o gentamicina + clindamicina	n.e.
REVISIÓN DE 6 CASOS	23-43 (rango)	1 H			2 fascitis	2 resecciones intestinales	4 c.: HC 1 c.: herida fascitis		
Legras et al., 2011 ³¹	23	M	Faringitis	TC	No, SS	LPS: peritonitis. Genitales internos hiperémicos	P	Gentamicina + ofloxacino → ceftriaxona + metronidazol + levofloxacino → amoxicilina.	No
Preece et al., 2012 ³²	17	M	Faringitis	n.e.	No, SS	LPS: pus	P	Penicilina, doxiciclina, metronidazol	No
Holden et al., 2012 ¹¹	14	M	No	Ecografía	Sí	LPS: pus	P, HC	Metronidazol + ciprofloxacino → meropenem + clindamicina → penicilina + clindamicina	Sí
Park JY et al., 2012 ²	29	M	No	TC	No	LPS: pus	P, HC, cérvix	Ampicilina/sulbactam → penicilina + metronidazol	No
Caso presentado	21	M	No	TC y ecografía + TC (después de 1ª cirugía)	Sí	1º LPS: pus 2º LPT: pus	P	Clindamicina + gentamicina → Tazocel + doxiciclina → Tazocel + tigeciclina + metronidazol → Amoxicilina/ác. clavulánico	No

SSTE: síndrome del shock tóxico estreptocócico, SS: shock séptico, IgG ev: inmunoglobulina intravenosa, M: mujer, H: hombre, TC: tomografía computerizada, Rx: radiografía, LPT: laparotomía, LPS: laparoscopia, HT + DA: histerectomía + doble anexectomía, P: líquido peritoneal, HC: hemocultivos, V: frotis vaginal, DIU: dispositivo intrauterino, G+: gram positivo, c.: caso, n.e.: no especificado, →: cambio de antibiótico.

el uso inicial de antibioterapia de amplio espectro, debido a la ausencia de diagnóstico definitivo^{3,4}. En la mayoría de los casos descritos se utilizó antibioterapia dirigida a la cobertura de flora polimicrobiana de origen intestinal, ya que se suponía una peritonitis secundaria como primera opción diagnóstica. Debido a la rareza de la entidad, en la mayoría de los casos, incluido el presentado en este artículo, el diagnóstico se realizó de forma retrospectiva, cuando se obtuvieron los resultados de los cultivos, en los que se aisló *S. pyogenes* mayoritariamente en líquido peritoneal obtenido durante la intervención quirúrgica y/o en hemocultivos realizados antes del inicio de la antibioterapia. Los pacientes ya habían sido sometidos, previamente al diagnóstico definitivo, a una cirugía abdominal mediante laparotomía en su mayoría, sin hallazgos que explicaran el origen de la peritonitis^{2,6,7}. Sólo consta la realización de prueba de imagen (TC o ecografía abdominal) previa a intervención quirúrgica en la mitad de los casos expuestos y todos ellos con líquido libre abdominal y signos de peritonitis y edema intestinal como único hallazgo, sin sospecha de perforación intestinal. Debido a que la mayoría de peritonitis son secundarias a procesos tratables mediante cirugía, ante la sospecha clínica de peritonitis muchos centros optan por un abordaje quirúrgico inicial. No obstante, la TC puede ser una herramienta útil a considerar previa a la cirugía, debido a su elevada sensibilidad y especificidad para la detección de alteraciones intraabdominales. Algunos autores defienden un manejo conservador del paciente en caso de no hallar anomalías y aislarse *S. pyogenes* en una localización habitualmente estéril (hemocultivos o líquido peritoneal), reservando la cirugía sólo para casos graves y/o que no respondieran al tratamiento médico^{10,11,12}. Otros autores indican la necesidad de cirugía para excluir con seguridad una peritonitis secundaria y para realizar lavados de la cavidad abdominal, maniobra que podría ser beneficiosa^{1,13}. Debido a que se trata de una entidad eminentemente médica y que la cirugía sólo sería de utilidad desde el punto de vista terapéutico para la reducción de la carga microbiana y de líquido purulento mediante la realización de lavados, una opción intermedia contemplada por algunos autores podría ser un abordaje quirúrgico poco invasivo mediante laparoscopia para explorar la cavidad abdominal, descartar una peritonitis secundaria, tomar muestras para cultivo y realizar lavados, evitando así la morbilidad que comporta la realización de una laparotomía.

En lo que refiere al tratamiento médico, a pesar de que no hay un consenso claro sobre los antibióticos a utilizar en el caso de una infección invasiva por *S. pyogenes* y en concreto ante un SSTE, parece ser que la mejor combinación sería el uso de clindamicina, que además de ser específico para cocos grampositivos, inhibe la síntesis proteica contribuyendo a la reducción de la carga de toxinas y consecuentemente de superantígenos responsables del SSTE, y la penicilina, que abarca a cepas resistentes a la clindamicina⁶. Pese a que la evidencia del uso de la inmunoglobulina intravenosa en el SSTE es actualmente insuficiente, por la rareza de la entidad y por su uso errático tal y como se puede objetivar en los ca-

sos expuestos, se cree que podría ser efectiva por sus mecanismos de acción: incremento de fagocitosis, neutralización de exotoxinas y reducción de la reacción inflamatoria^{4,11}. Finalmente, se puede considerar el uso de corticoterapia a elevadas dosis ya que se ha descrito la asociación del SSTE con la hemorragia suprarrenal bilateral⁴.

En conclusión, el diagnóstico de peritonitis primaria por *S. pyogenes* debe tenerse en cuenta en pacientes jóvenes, sobre todo mujeres, sin patología previa, que presentan un cuadro de peritonitis aguda sin causa aparente y con una TC sin hallazgos relevantes. La laparoscopia permite descartar una peritonitis secundaria, tomar muestras para cultivo y realizar lavados intraabdominales para la evacuación del líquido purulento. Se debe iniciar antibioterapia de amplio espectro precoz por la evolución agresiva que pueden presentar desarrollando un SSTE, hasta disponer del resultado de los cultivos; en caso de confirmación de *S. pyogenes*, la terapia de elección será clindamicina y penicilina juntamente con inmunoglobulina intravenosa. Se reservaría la cirugía más agresiva como la laparotomía, sólo para aquellos casos de evolución desfavorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monneuse O, Tissot E, Gruner K, Michailard Kaempf F, Allaouchiche B, Etienne J, et al. Diagnosis and treatment of spontaneous group A streptococcal peritonitis. *Br J Surg* 2010; 97: 104-8.
2. Park JY, Moon S, Son JS, Lee MS, Jung MH. Unusual Primary Peritonitis due to *Streptococcus pyogenes* in a Young Healthy Woman. *Jn Korean Med Sci* 2012; 27: 553-5.
3. Elkassem S, Dixon E, Conly J, Doig C. Primary peritonitis in a young healthy woman: an unusual case. *Can J Surg*. 2008; 51 (2): E40-1.
4. Tilanus AM, de Geus HR, Rijnders BJ, Dwarkasing RS, van der Hoven B, Bakker J. Severe group A streptococcal toxic shock syndrome presenting as primary peritonitis: a case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (Suppl 3): 208-12.
5. <http://wwwn.cdc.gov/nndss/script/casedef.aspx?CondYrID=858&DatePub=1/1/2010%2012:00:00%20AM>. Page last updated December 13, 2013
6. Kanetake K, Hayashi M, Hino A, Futamura N, Mori Y, Takagi H et al. Primary peritonitis associated with streptococcal toxic shock-like syndrome: report of a case. *Surg Today* 2004; 34: 1053-6.
7. Moskovitz M, Ehrenberg E, Grieco R, Chamovitz B, Burke M, Snyder D, et al. Primary peritonitis due to group A Streptococcus. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 332-5.
8. Gisser JM, Fields MC, Pick N, Moses AE, Sruog I. Invasive group A *Streptococcus* associated with an intrauterine device and oral sex. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 483-5.
9. Manalo R, Mirza H, Opal S. Streptococcus pyogenes tuboovarian abscess: A potential sexually transmitted disease? *Sex Transm Dis* 2002; 29: 420.
10. Haap M, Christian S, Teichmann R, Horger M, Armin R, Lamprecht G. Mystery or Misery? Primary Group A Streptococcal Peritonitis in Women: Case Report. *Am J Crit Care* 2010; 19: 454-8.

11. Holden R, Wilmer A, Kollman T. Primary peritonitis due to group A *Streptococcus* in a previously healthy pediatric patient. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012; 23: e69-70.
12. Westwood DA, Roberts RH. Management of primary group A streptococcal peritonitis: a systematic review. *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14:171-6.
13. Farooq A, Ammori BJ. Laparoscopic diagnosis and management of primary bacterial peritonitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2005; 15:36-7.
14. Golden GT, Stevenson TR, Ritchie WP Jr. Primary peritonitis in adults. *South Med J* 1975; 68: 413-4.
15. Monif GR, Williams BT, Dase DF. Group A streptococcus as a cause of endometritis/salpingitis/peritonitis in a nongravid female. *Obstet Gynecol* 1977; 50:509-10.
16. Gribbin JC, Cox CJ. Spontaneous bacterial peritonitis in a healthy adult male. *Aust N Z J Surg* 1990; 60: 723-5.
17. Casadevall A, Pirofski L, Catalano MT. Primary group A streptococcal peritonitis in adults. *Am J Med* 1990; 88: 63N-64N.
18. Christen RD, Moser R, Schlup P, Neftel KA. Fulminant group A streptococcal infections: Report of two cases. *Klin Wochenschr* 1990; 68:427-30.
19. Brase R, Kuckelt W, Manhold C, Böhmert F. Spontaneous bacterial peritonitis without ascites. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992; 27:325-7.
20. Gelshorn C, Piffaretti JC, Haldimann B, Martinoli S. Diarrhea and peritonitis in infection caused by type A beta hemolytic *Streptococcus*. *Helv Chir Acta* 1994; 60: 931-4.
21. Troillet N, Leuenberger A, de Werra P, Praz G. Invasive *Streptococcus pyogenes* infection (beta-hemolytic *Streptococcus* of group A). *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124:1064-9.
22. Graham JC, Moss PJ, McKendrick MW. Primary group A streptococcal peritonitis. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:171-2.
23. Vuilleumier H, Halkic N. Streptococcal toxic shock syndrome revealed by a peritonitis. *Swiss Surg* 2001; 7: 25-27.
24. Sanchez NC, Lancaster BA. A rare case of primary group A streptococcal peritonitis. *Am Surg* 2001; 67: 633-4.
25. Gavala A, Klimopoulos S, Exarchos D, Konstantinidis K, Daniil Z, Zakyntinos SG, et al. Persistent primary peritonitis due to group A *Streptococcus* and *E. coli*. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1829-31.
26. Brivet FG, Smadja C, Hilbert U, Vons C, Jacobs F, Gordji-Therani H, et al. Usefulness of abdominal CT scan in severe peritoneal sepsis linked to primary peritonitis. *Scand J Infect Dis* 2005; 37:76-8.
27. Saha P, Morewood T, Naftalin J, Hopkins S. Acute abdomen in a healthy woman: primary peritonitis due to group A *Streptococcus*. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 700-1.
28. van Lelyveld-Haas LE, Dekkers AJ, Postma B, Tjan DH. An unusual cause of a spontaneous bacterial peritonitis in a young healthy woman. *N Z Med J* 2008; 121:82-85.
29. Van Den Bossche MJ, Devriendt D, Weyne L, Van Ranst M. Primary peritonitis combined with streptococcal toxic shock syndrome following an upper respiratory tract infection caused by *Streptococcus pyogenes*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 891-4.
30. Kinsella A, Kavanagh DO, McGiobuin S, Schlaffer K, Evoy D. Primary peritonitis from an insect bite. *Irish Med J* 2009; 102:87-8.
31. Legras A, LoDico R, Ferre R, Valleur P, Pautrat K. Primary peritonitis due to *Streptococcus A*: Laparoscopic treatment. *J Visc Surg* 2011; 148; e315-e317.
32. Preece ER, Athan E, Watters DA, Gyorki DE. Spontaneous bacterial peritonitis: a rare mimic of acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2012; 82:283-4.

Carta al Director

Alberto Tenorio-Abreu¹
Ana Ávila²
Jesús Gil³
Raul Ortiz de Lejarazu²
Javier Colomina³

Evaluación del método e-test para determinar la actividad antimicrobiana de ceftarolina frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

¹Unidad de Gestión Clínica de Microbiología. Complejo Hospitalario de Huelva.

²Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Ribera. Alcira-Valencia.

Sr. Editor: ceftarolina es el primer beta-lactámico activo frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Su efecto inhibitorio de la síntesis del peptidoglicano bacteriano radica en la alta afinidad que presenta por la proteína PBP2a codificada por el gen *mecA* presentes en cepas SARM¹⁻³. Está aprobada para su uso en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y en la neumonía adquirida en la comunidad según la Agencia Europea del Medicamento en el año 2012.

E-test es una técnica reconocida e innovadora basada en química seca que, mediante un gradiente estable predefinido de un antibiótico sobre una tira de plástico, permite determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un antimicrobiano frente a una cepa bacteriana, con resultados reproducibles a los obtenidos con la clásica técnica de microdilución en caldo.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar el E-test como método fiable para determinar la actividad de la ceftarolina frente a cepas SARM, mediante comparación con el sistema de referencia de microdilución en caldo.

Se recolectaron aislados de SARM procedentes de muestras clínicas de pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos y neumonía. Solo se incluyeron aislados de pacientes diferentes. La identificación bacteriana se realizó mediante el sistema semiautomático MicroScan (Siemens). La resistencia a la meticilina se determinó mediante los criterios de resistencia a la oxacilina y ceftoxitina por el sistema comercial anteriormente mencionado.

La actividad antibacteriana de la ceftarolina fue determinada mediante el método E-test, utilizando agar Mueller Hinton (Becton Dickinson, USA). Los puntos de corte de sensibilidad fueron los reconocidos por el CLSI (documento M100-S23, enero 2013)⁴, considerándose las categorías de sensible (≤ 1 mg/L), intermedio (2 mg/L) y resistente (≥ 4 mg/L). Paralelamente, se determinó la actividad mediante la técnica de referencia de microdilución en caldo según establecen las normas

del CLSI. Para ambos métodos se calculó la CMI₅₀ y la CMI₉₀. La correlación de Pearson entre ambas técnicas se calculó con el programa estadístico de la aplicación Excel de Office 2010.

Se analizaron un total de 76 aislados clínicos de SAMR y una cepa control de la colección ATCC 29213. Todas las cepas bacterianas fueron sensibles a ceftarolina, obteniéndose el mismo rango de CMI para ambos métodos (0,06 a 1 mg/L). Los datos comparativos de los valores de CMI se detallan en la tabla 1. El grado de concordancia de las CMI entre ambos métodos fue del 37% (28/76), con un coeficiente de correlación de Pearson de $r = 0,68$. La CMI de la cepa control fue concordante mediante ambos métodos, con un valor de 0,125 mg/L. De las 48 cepas bacterianas con valores discordantes, 47 cepas mostraron un valor de CMI una dilución mayor por la técnica de E-test y solo 1 cepa (2%) fue por una dilución menor.

Tabla 1 CMI de ceftarolina frente a SARM mediante microdilución y E-test.

n=76	Microdilución	E-test
CMI ₅₀	0,25	0,5
CMI ₉₀	0,5	0,5
CMI (rango)	0,06-1	0,06-1

Tal y como han evidenciado otros estudios⁵⁻⁸, la ceftarolina ha mostrado una excelente actividad antibiótica frente a aislados SAMR mediante la técnica de referencia de microdilución en caldo. Sin embargo no existen publicados (Medline; "ceftaroline" "e-test") estudios que evalúen la metodología E-test. En nuestra experiencia, esta técnica ha mostrado unos resultados similares a la técnica de referencia y evidencia que la ceftarolina sigue presentando un 100% de sensibilidad frente a los aislados SAMR.

Cabe mencionar que, en algo más de un tercio de las cepas, la CMI coincidió mediante ambos métodos, y que en el resto de aislados bacterianos tan solo varío en una dilución, mostrándose una buena correlación entre ambos métodos.

Correspondencia:
Alberto Tenorio Abreu
Unidad de Gestión Clínica de Microbiología.
Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda exterior Norte S/N 21005 Huelva.
Teléfono: 959 01 67 44.
E-mail: albeteno@hotmail.com

A pesar de ser un método ampliamente reconocido y utilizado, está demostrada la variabilidad que en ocasiones presentan el método de E-test en comparación con el método estándar de microdilución en caldo. Por ejemplo, en el caso de tigeciclina se han demostrado variaciones entre ambos métodos^{9,10}, siendo las CMI por E-test notablemente superiores a las detectadas por microdilución. Es por ello que, ante la comercialización de nuevos antibióticos, sea recomendable la valoración de la actividad antibiótica por diversas tecnologías.

En el presente estudio, se ha detectado una pequeña variabilidad entre las dos técnicas ensayadas pero, en los casos discordantes, siempre ajustada a una sola dilución. Por tanto, debido a la poca variabilidad y a la buena correlación, el E-test podría utilizarse en la práctica habitual de los laboratorios de microbiología, recomendándose verificar por el método de referencia únicamente aquellos valores de CMI con interpretación de intermedio o resistente.

FINANCIACIÓN

El estudio ha recibido financiación de Laboratorios Astra-Zeneca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drusano GL. Pharmacodynamics of ceftaroline fosamil for complicated skin and skin structure infection: rationale for improved anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(Suppl 4): iv33-39.
2. Kosowska-Shick K, McGhee PL, and Appelbaum PC. Affinity of Ceftaroline and Other β -Lactams for Penicillin-Binding Proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents And Chemother* 2010; 54:1670-7.
3. Otero LH, Rojas-Altuve A, Llarrull LI, Carrasco-López C, Kumarasiri M, Lastochkin E, et al. How allosteric control of *Staphylococcus aureus* penicillin binding protein 2a enables methicillin resistance and physiological function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:16808-13.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-third Informational Supplement M100- S23. CLSI, Wayne, PA.
5. Cercenado E, Gama B, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Sthaphylococcus Study Group. Activity of Ceftaroline Tested Against *Staphylococcus* Collected from a Nationwide Study in Spain, 2010. Abstract C2-130. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, USA. 2012.
6. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, et al. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection. *Clin Infect Dis* 2010; 51:641-50.
7. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against staphylococci with reduced susceptibility to linezolid, daptomycin, or vancomycin from U.S. hospitals, 2008 to 2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:3178-81.
8. Mengeloğlu FZ, Taş T, Koçoğlu E, Copur Çiçek A, Yanık K, Güneş H, et al. In vitro Activity of Ceftaroline to MRSA Isolates: A Multi-center Study. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47:677-83.
9. Tenorio-Abreu A, Eiros JM, Rodríguez-Molins E, Andaluz D, Bobillo F, Domínguez-Gil M, et al. Variability in the sensitivity to tigecycline against *Acinetobacter baumannii* in different culture media. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:76-80.
10. Tejero R, Causse M, Moreno M, Solís F, Rodríguez-López F, Casal M. Evaluation of the variability in the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to tigecycline in the same medium with two methods of quantitative diffusion different commercial. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:189-93.



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

