



REVISTA ESPAÑOLA DE  
**Quimioterapia**

SPANISH JOURNAL  
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 28

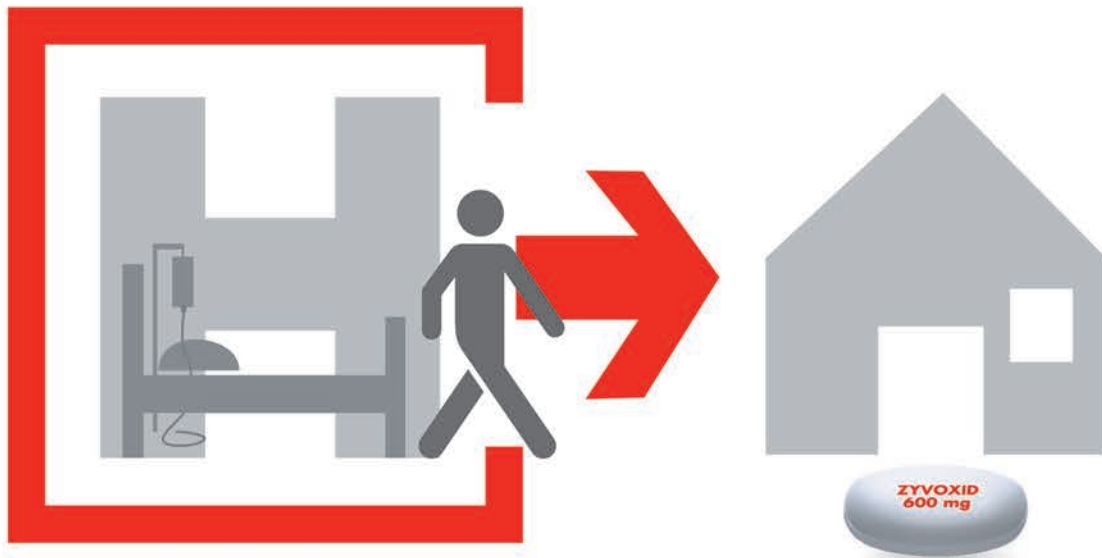
Número 3

Junio 2015

Páginas: 116-168



Publicación Oficial  
de la Sociedad Española  
de Quimioterapia



# La libertad de la terapia secuencial

- ➔ Biodisponibilidad oral del 100%<sup>1</sup>
- ➔ Permite la terapia secuencial **de vía intravenosa a vía oral**, sin cambiar la dosificación y sin cambiar de medicamento<sup>2</sup>

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

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

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

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

Reacciones adversas del fármaco con frecuencia $\geq$ 0,1%	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes: Candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infección fúngica. Poco frecuentes: Vaginitis.	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes: (frecuencia notificada por el personal sanitario) Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes: Insomnio.	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes: Cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico). Poco frecuentes: Mareos, hipoestesia, parestesia.	
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes: Visión borrosa.	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes: Acúfenos.	
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes: Hipertensión, flebitis / tromboflebitis.	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
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.	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes: Pruebas de función hepática anormales.	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes: Dermatitis, diaforesis, prurito, erupción, urticaria.	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes: Poliuria.	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes: Trastornos vulvovaginales.	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes: Escalofríos, fatiga, fiebre, dolor en la zona de inyección, sed aumentada, dolor localizado.	
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<b>Bioquímica</b>	
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.
<b>Hematología</b>	
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.
<b>Frecuente</b> $\geq$ 1/100 y $<$ 1/10 ó $\geq$ 1% y $<$ 10%	<b>Poco frecuente</b> $\geq$ 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/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/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](http://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 2015  
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

e-ISSN  
1988-9518

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

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-Gorriacho (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 28  
Número 3  
Junio 2015

---

Revisiones	<b>Hidatidosis: aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos</b> 116 Carlos Armiñanzas, Manuel Gutiérrez-Cuadra, María Carmen Fariñas
Originales	<b>La tardía emergencia mediática de la vacuna contra la viruela, cobertura de noticias en prensa española (1999-2004)</b> 125 Pedro Javier Martínez-Martínez, José Tuells, Gema Colmenar-Jarillo
	<b>Estudio observacional basado en la práctica clínica sobre la utilización de micafungina en Unidades de Cuidados Críticos Quirúrgicos</b> 132 Emilio Maseda, Carlos A. García-Bernedo, Isabel Frías, José-Alejandro Navarro, Jesús Rico, Reyes Iranzo, Juan-José Granizo, María-José Villagrán, Enric Samsó, Fernando Gilsanz on behalf of the MYCREA study group
	<b>El papel de la reparación de roturas de doble cadena de ADN en <i>Escherichia coli</i> en la sensibilidad a quinolonas: implicaciones terapéuticas</b> 139 Rocío González-Soltero, Ana García-Cañas, Rosa B. Mohedano, Belén Mendoza-Chamizo, Emilia Botello
	<b>Perfil clínico y seguimiento de los pacientes con hepatitis C crónica en hospitales españoles: Estudio disHCovery</b> 145 María Buti, Alejandro Franco, Isabel Carmona, Juan José Sánchez-Ruano, Andreu Sansó, Marina Berenguer, Luisa García-Buey, Manuel Hernández-Guerra, Rosa María Morillas, Francisco Ledesma, Rafael Esteban, and the disHCovery Study Group
Originales breves	<b>El empleo de nebulizaciones no se asocia con infecciones respiratorias nosocomiales. Un estudio piloto</b> 154 David Vinuesa, Violeta Ramos, Alejandro Peña, María Ruiz-Ruigómez, Jon Badiola, Leopoldo Muñoz-Medina, José Hernández-Quero, Jorge Parra-Ruiz
	<b>Nuevos avances metodológicos: propuesta de algoritmo para el manejo de la infección por <i>Clostridium difficile</i></b> 157 María José González-Abad, Mercedes Alonso Sanz
Cartas al Director	<b>Aneurisma ilíaco solitario y test FTA-Abs positivo</b> 160 Felipe Sáinz, María Noelia Alonso, José Barberán, Manuel Fernández-Domínguez, Antonio Pérez-Piqueras
	<b>Peritonitis por <i>Salmonella</i> serotipo Albany en paciente sometido a diálisis peritoneal continua ambulatoria</b> 162 Rubén Tato, María José Zamora, María Victoria Pulían, Marta García
	<b>La necesidad de implementar biomarcadores en las estrategias para optimizar el inicio y la duración del tratamiento antibiótico</b> 164 Juan González del Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez
	<b>Actuación farmacéutica en el control de la duración del tratamiento con antimicrobianos en el ámbito hospitalario - Respuesta del autor</b> 165 María Morante, Carmen Matoses-Chirivella, Francisco José Rodríguez-Lucena, José Manuel del Moral, Montserrat Ruiz-García, Andrés Navarro-Ruiz
	<b>Respuesta a "Evolución de la cobertura de serotipos para las actuales vacunas antineumocócicas"</b> 167 Alberto Pérez-Rubio, José M <sup>a</sup> Eiros-Bouza, María Rosario Bachiller

---

---

## Contents

---



# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 28  
Number 3  
June 2015

---

<b>Review</b>	<b>Hydatidosis: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects</b> 116 Carlos Armiñanzas, Manuel Gutiérrez-Cuadra, María Carmen Fariñas
<b>Originals</b>	<b>The late media emergency of smallpox vaccine, news coverage of Spanish press (1999-2004)</b> 125 Pedro Javier Martínez-Martínez, José Tuells, Gema Colmenar-Jarillo
	<b>A practice-based observational study on the use of micafungin in Surgical Critical Care Units</b> 132 Emilio Maseda, Carlos A. García-Bernedo, Isabel Frías, José-Alejandro Navarro, Jesús Rico, Reyes Iranzo, Juan-José Granizo, María-José Villagrán, Enric Samsó, Fernando Gilsanz on behalf of the MYCREA study group
	<b>Role of double strand DNA break repair for quinolone sensitivity in <i>Escherichia coli</i>: therapeutic implications</b> 139 Rocío González-Soltero, Ana García-Cañas, Rosa B. Mohedano, Belén Mendoza-Chamizo, Emilia Botello
	<b>Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: dishCcovery study</b> 145 María Buti, Alejandro Franco, Isabel Carmona, Juan José Sánchez-Ruano, Andreu Sansó, Marina Berenguer, Luisa García-Buey, Manuel Hernández-Guerra, Rosa María Morillas, Francisco Ledesma, Rafael Esteban, and the dishCcovery Study Group
<b>Brief reports</b>	<b>Nebulized medication is not associated with nosocomial infections. A pilot study</b> 154 David Vinuesa, Violeta Ramos, Alejandro Peña, María Ruiz-Ruigómez, Jon Badiola, Leopoldo Muñoz-Medina, José Hernández-Quero, Jorge Parra-Ruiz
	<b>New methodological advances: algorithm proposal for management of <i>Clostridium difficile</i> infection</b> 157 María José González-Abad, Mercedes Alonso Sanz
<b>Letters to the editor</b>	<b>Isolated iliac aneurisma and positive FTA-Abs test</b> 160 Felipe Sáinz, María Noelia Alonso, José Barberán, Manuel Fernández-Domínguez, Antonio Pérez-Piqueras
	<b>Peritonitis due to <i>Salmonella</i> serovar Albany in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis</b> 162 Rubén Tato, María José Zamora, María Victoria Pulían, Marta García
	<b>Comment on "The need to implement biomarker strategies to optimize the start and duration of antibiotic treatment"</b> 164 Juan González del Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez
	<b>Pharmaceutical intervention in duration of antimicrobial treatment at hospital ambit - Author's response</b> 165 María Morante, Carmen Matoses-Chirivella, Francisco José Rodríguez-Lucena, José Manuel del Moral, Montserrat Ruiz-García, Andrés Navarro-Ruiz
	<b>Comment on "Evolution of the serotype coverage for the current anti-pneumococcal vaccines"</b> 167 Alberto Pérez-Rubio, José M <sup>a</sup> Eiros-Bouza, María Rosario Bachiller

---



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

**DIFICLIR™**

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



... y libere a su paciente de un mayor riesgo  
de recurrencias\* 1

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

1. DIFICLIR™ EMA Public Assessment Report 2011.

 **astellas**  
Leading Light for Life

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de fidaxomicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película. Comprimidos con forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, con "FDX" grabado en un lado y "200" en el otro lado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

DIFICLIR está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile* (ICD), también conocidas como diarreas asociadas a *C. difficile* (DACD).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad)

La dosis recomendada es 200 mg (un comprimido), administrado dos veces al día (una vez cada 12 horas) durante 10 días.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fidaxomicina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, DIFICLIR se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, DIFICLIR se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

DIFICLIR es para administración por vía oral. DIFICLIR puede tomarse con o sin alimentos.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema grave. Si durante el tratamiento con Dificlir tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y adoptar las medidas adecuadas.

Algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad notificaron antecedentes de alergia a macrólidos. Fidaxomicina se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a macrólidos.

Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática de moderada a grave. Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis pseudomembranosa, con ICD fulminantes o que impliquen riesgo vital. No existen datos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal concomitante. Fidaxomicina se debe utilizar con precaución en estos pacientes debido al riesgo de una mayor absorción y al riesgo potencial de reacciones adversas sistémicas. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver sección 4.5).

#### Descripción de la población de pacientes incluidos en ensayos clínicos

En los dos ensayos clínicos realizados en pacientes con ICD, el 47,9% (479/999) de los pacientes (población por protocolo) eran  $\geq 65$  años de edad y el 27,5% (275/999) de los pacientes fueron tratados con antibióticos concomitantes durante el periodo del estudio. El veinticuatro por ciento de los pacientes cumplieron al inicio al menos uno de los tres siguientes criterios de puntuación de la gravedad: temperatura corporal  $> 38,5$  °C, recuento de leucocitos  $> 15.000$  o valor de creatinina  $\geq 1,5$  mg/dl. Los pacientes con colitis fulminante y los pacientes con múltiples episodios de ICD (definido como más de un episodio previo dentro de los 3 meses anteriores) fueron excluidos de los estudios.

### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Efecto de los inhibidores de la gp-P sobre fidaxomicina

Fidaxomicina es un sustrato de la gp-P. La administración concomitante de dosis únicas del inhibidor de la gp-P ciclosporina A y de DIFICLIR en voluntarios sanos provocó un aumento de la  $C_{max}$  y el AUC de fidaxomicina de 4 veces y 2 veces respectivamente, y un aumento de la  $C_{max}$  y el AUC del principal metabolito activo OP-1118 de 9,5 veces y 4 veces respectivamente. Como no está clara la relevancia clínica de este aumento de la exposición, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la gp-P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona.

#### Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P

Fidaxomicina puede ser un inhibidor de leve a moderado de la gp-P intestinal. DIFICLIR (200 mg dos veces al día) tuvo un efecto reducido pero no clínicamente relevante sobre la exposición a la digoxina. Sin embargo, no se puede descartar un efecto más amplio sobre sustratos de la gp-P con menor biodisponibilidad, más sensibles a la inhibición de la gp-P intestinal, como el etexilato de dabigatrán.

#### Efecto de fidaxomicina sobre otros transportadores

Fidaxomicina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de rosuvastatina, un sustrato de los transportadores OATP2B1 y BCRP. La administración concomitante en personas sanas de 200 mg de fidaxomicina dos veces al día, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, no tuvo un efecto sobre el  $AUC_{inf}$  de rosuvastatina. La  $C_{max}$  de rosuvastatina aumentó aproximadamente un 17%, lo que indica, que no se puede excluir un aumento en la tasa de absorción.

### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de fidaxomicina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de DIFICLIR durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si fidaxomicina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Aunque no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a fidaxomicina es baja, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con DIFICLIR tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

Fidaxomicina no tuvo efectos sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DIFICLIR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de DIFICLIR se basa en los datos de 564 pacientes con ICD tratados con fidaxomicina en estudios de fase 3.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron vómitos (1,2%), náuseas (2,7%) y estreñimiento (1,2%).

##### Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla 1 recoge las reacciones adversas asociadas a la administración de fidaxomicina dos veces al día en el tratamiento de la infección por *C. difficile*, notificadas en al menos dos pacientes, presentadas según el sistema de clasificación por órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		erupción, prurito	reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso		mareo, cefalea, disgeusia	
Trastornos gastrointestinales	vómitos, náuseas, estreñimiento	distensión abdominal, flatulencias, sequedad de boca	
Trastornos hepato biliares		aumento de la alanina aminotransferasa	

##### 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](http://www.notificaRAM.es).

#### 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis aguda.

### 5. DATOS FARMACÉUTICOS

#### 5.1 Lista de excipientes

##### Núcleo de los comprimidos:

Celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa, butil hidroxitolueno, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio.

##### Recubrimiento:

Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol, lecitina (de soja).

#### 5.2 Incompatibilidades

No procede.

#### 5.3 Periodo de validez

3 años.

#### 5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### 5.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE de 30 ml cerrados mediante sellado por inducción, con tapón de polipropileno a prueba de niños; 20 comprimidos recubiertos con película por frasco.

Frascos de HDPE de 60 ml cerrados mediante sellado por inducción, con tapón de polipropileno a prueba de niños; 60 comprimidos recubiertos con película por frasco.

Blísters alu/alu unidosis precortados de 100x1 comprimido recubierto con película (10 comprimidos recubiertos con película por lámina blíster; 10 láminas blíster por envase).

Blísters alu/alu unidosis precortados de 20x1 comprimido recubierto con película (10 comprimidos recubiertos con película por lámina blíster; 2 láminas blíster por envase).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### 5.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### 6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V. - Sylviusweg 62 - 2333 BE Leiden - Países Bajos

### 7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/001-004

### 8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

05/12/2011

### 9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2014

### 10. PRESENTACIONES Y PRECIO

Dificlir 200 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos (blísters unidosis precortados). PVL: 1.500 €. PVP: 1.555,91 €. PVP. IVA: 1.618,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Para más información consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## Revisión

Carlos Armiñanzas  
Manuel Gutiérrez-Cuadra  
María Carmen Fariñas

# Hidatidosis: aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.

## RESUMEN

La hidatidosis o equinococosis quística (EQ) es una zoonosis parasitaria causada por *Echinococcus granulosus*. Su ciclo vital incluye perros, ovejas y otros animales. La EQ tiene distribución mundial, con mayor prevalencia en zonas templadas. En España, Castilla y León, La Rioja, Navarra, Aragón y la costa mediterránea son las áreas donde se diagnostica más frecuentemente, aunque también se han publicado casos en otras regiones, como Cantabria. Los signos y síntomas de la EQ pueden deberse al efecto masa del quiste, su sobreinfección o reacciones de anafilaxia secundarias a su ruptura. Debido a su lento crecimiento, el diagnóstico habitualmente se realiza en la edad adulta, mediante los síntomas clínicos y las pruebas de imagen y serológicas. No hay consenso universal respecto al tratamiento de la EQ. Éste se basa en tres pilares fundamentales: cirugía, drenaje percutáneo y antiparasitarios (habitualmente albendazol). La elección del tratamiento más apropiado se basa en la sintomatología del paciente y las características del quiste.

**Palabras clave:** Hidatidosis, equinococosis quística, epidemiología, diagnóstico, tratamiento.

## Hydatidosis: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects

### ABSTRACT

Hydatidosis or cystic echinococcosis (CE) is a parasitic zoonosis caused by *Echinococcus granulosus*. Its life cycle involves dogs, sheep and sometimes other animals. CE has a worldwide distribution, with greater prevalence in temperate zones. In Spain, Castile and León, La Rioja, Navarre, Aragón, and the Mediterranean coast are the areas where it is most commonly diagnosed, although there have also been published cases in other regions, such as Cantabria. Clinical signs and symptoms of EC may be related to the mass effect of the cyst, its superinfection or anaphylactic reactions secondary to its rupture. Because of its slow growth, diagnosis is usually made in adulthood by combining clinical symptoms with imaging and serological tests. There is no universal consensus on the management of CE. Treatment is based mainly on three pillars: medical treatment (mainly albendazole), surgery, and percutaneous drainage. The choice of the most appropriate approach is based on the patient's symptoms and the characteristics of the cysts.

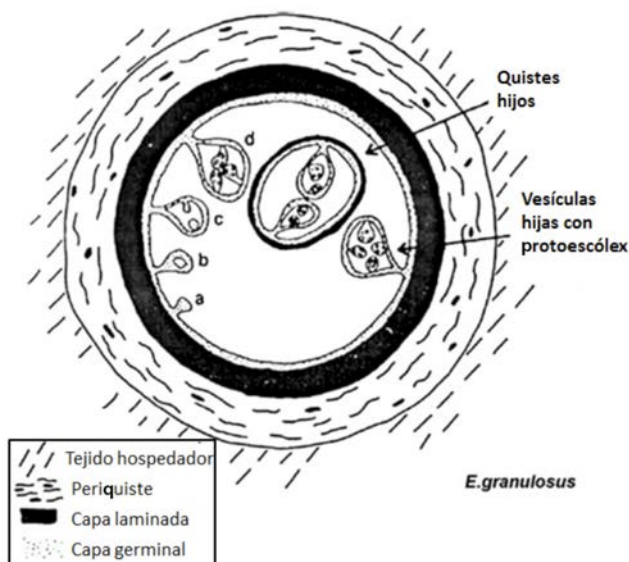
**Key words:** hydatidosis, cystic echinococcosis, epidemiology, diagnosis, treatment.

## INTRODUCCIÓN

La equinococosis o hidatidosis es una zoonosis parasitaria producida por *Echinococcus*, género del que se existen cuatro especies relevantes: *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. vogeli* y *E. oligarthrus*. Recientemente se han identificado otras dos, *E. shiquicus* y *E. filidis*, aislados respectivamente en pequeños mamíferos de la meseta tibetana y en leones africanos. Sin embargo, aún se desconoce su capacidad patógena<sup>1-3</sup>.

*E. granulosus* es el principal responsable de la hidatidosis en humanos, en su forma de equinococosis quística (EQ), que afecta al 95% de los 2-3 millones de personas que se estima padecen hidatidosis<sup>4</sup>. El estudio molecular del ADN mitocondrial ha permitido distinguir 10 genotipos de *E. granulosus*<sup>5-7</sup>.

Correspondencia:  
M. Carmen Fariñas  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Av. Valdecilla s/n 39008, Santander.  
Tfno: +34-942-202520.  
Fax: +34-942-202750.  
E-mail: mcfarinas@hum.es



**Figura 1** Estructura de un quiste hidatídico (adaptado de Bruneti et al<sup>20</sup>).

El más frecuente es G1, relacionado con la infección de ovejas<sup>5,8,9</sup>. Los otros genotipos son: G2 (que también afecta a ovejas), G3 (búfalos), G4 (caballos), G5 (ganado vacuno), G6 (camellos), G7 y G9 (ganado porcino), G8 (ciervos) y G10 (renos)<sup>5</sup>.

La EQ presenta una distribución mundial, con focos endémicos en todos los continentes habitados. La mayor prevalencia de esta enfermedad se ha encontrado en las zonas templadas, incluyendo los países mediterráneos, el sur y el centro de Rusia, Asia central y China y algunas regiones de Australia y América (especialmente Sudamérica)<sup>5,10,11</sup>. En España, es un problema de salud pública especialmente importante en Castilla y León, La Rioja, Navarra, Aragón y la costa mediterránea<sup>5,12</sup>. Es posible en cualquier caso que esté infradiagnosticada en otras comunidades, como es el caso de Cantabria, donde un artículo reciente acaba de mostrar los primeros resultados<sup>13</sup>.

Como factores de riesgo de adquisición de la EQ, se han propuesto el bajo nivel socioeconómico, la escasa educación sanitaria, la adscripción a áreas rurales y la relación con perros que estén en contacto con ganado o despojos de animales<sup>14,15</sup>.

A pesar de que la mortalidad de la infección no es muy elevada (2,2%), sí presenta una elevada morbilidad<sup>16</sup>. Además, llega a suponer un impacto económico de miles de millones de dólares<sup>17, 18</sup>.

## CICLO VITAL

*E. granulosus* reside en el intestino delgado de los perros y otros cánidos salvajes, como zorros o lobos, que actúan como hospedadores definitivos<sup>5,19</sup>. El gusano adulto mide alrededor de 5 mm, y está compuesto por un escólex (que consta de cuatro ventosas y una doble corona de ganchos) y tres proglóti-

des: inmadura, madura y grávida. Esta última libera sus huevos, que son expulsados con las heces de los perros y podrán ser ingeridos por el ser humano o por animales, habitualmente ganado ovino, aunque se ha documentado la afectación de otros ungulados, como vacas, cerdos o camellos<sup>5,19,20</sup>.

En el intestino de estos hospedadores intermedios, los huevos liberan las oncosferas, que atraviesan la mucosa intestinal y, a través de la circulación portal son atrapados fundamentalmente en el hígado que se ve comprometido en el 75% de los casos (afectación hepática). En ocasiones, las oncosferas pueden eludir el filtro hepático y acceden a la circulación sistémica, desde la cual se diseminan a otros órganos (afectación extrahepática). El pulmón es la localización extrahepática más frecuente. Una vez que alcanzan su destino definitivo, los metacistos se implantan en esos tejidos, y forman los quistes hidatídicos<sup>8</sup>, compuestos por (figura1):

- **Capa laminada o ectoquiste:** acelular, permite el paso de nutrientes al interior.
- **Capa germinal:** en ella se producen las vesículas hijas.
- **Vesículas hijas:** en su interior tiene lugar el proceso asexual de gemación que da lugar a la formación de protoescólices.
- **Quiste hijo:** vesícula hija ya desprendida de la capa germinal, con el protoescólex en su interior.
- **Arenilla hidatídica:** sedimento formado por la rotura de los quistes hijos en el interior del quiste hidatídico.

Toda esta estructura se encuentra recubierta por el **periquiste**, que está formado por el tejido inflamatorio resultante de la respuesta del hospedador ante el parásito.

Cuando el hospedador definitivo ingiere la carne del hos-

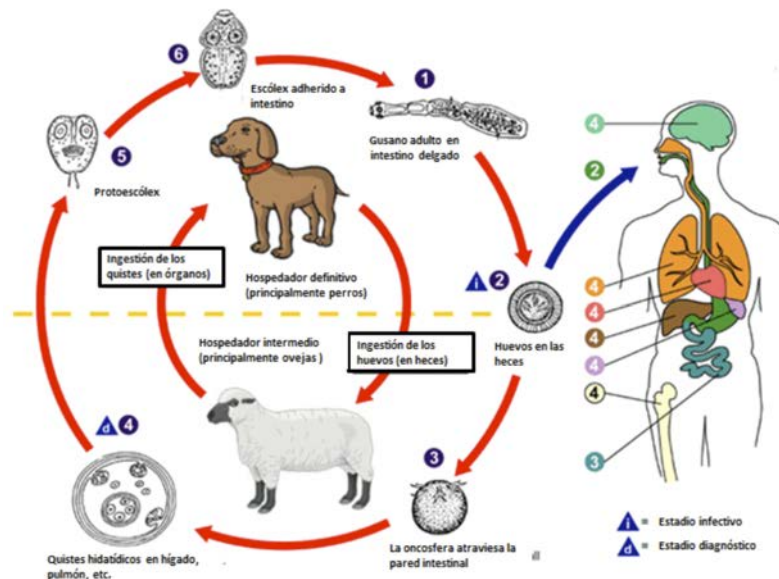


Figura 2 Ciclo vital de *E. granulosus* (adaptado de [www.cdc.org](http://www.cdc.org)).

pedador intermedio con los protoescólices, éstos se transforman en cestodos maduros en su intestino, completándose el ciclo vital del *E. granulosus* (figura 2). Dicho ciclo normalmente se interrumpe cuando es el ser humano quien adquiere la infección<sup>14</sup>.

## CLÍNICA

La EQ normalmente permanece silente a menos que los quistes crezcan hasta producir síntomas, un proceso lento en el que pueden transcurrir muchos años. Aunque el crecimiento es muy variable, y puede estar influido por factores relacionados tanto con el propio quiste como con el tejido circundante, se calcula que el diámetro aumenta una media de 1-5 cm al año<sup>15,21-25</sup>. No se ha documentado hasta el momento infección aguda en el ser humano<sup>26</sup>, y los datos de los que disponemos proceden de estudios realizados en modelos animales de hospedadores intermedios. La formación de la capa germinal y laminada requirió alrededor de 10-14 días en modelos murinos<sup>27</sup>, mientras que la formación de las vesículas hijas y los protoescólices es un proceso mucho más lento, de 10 meses a 4 años en modelos ovinos<sup>28</sup>.

Habitualmente, el microorganismo produce un quiste único, siendo ésta la forma menos grave y de más sencillo tratamiento. Sin embargo, hasta un 20-40% de los casos, los quistes son múltiples afectando a diversos órganos y produciendo en ellos daños muchas veces irreparables, dado que la sintomatología no depende sólo del tamaño del quiste y de su número, sino del efecto masa que tenga lugar en el órgano afectado, y de la repercusión sobre los tejidos circundantes. Así mismo, puede comprimir estructuras vecinas, produciéndose la clínica correspondiente.

Los principales síntomas en los pacientes con equinocosis hepática son el dolor abdominal, de predominio en epigastrio e hipocondrio derecho, y la hepatomegalia<sup>29</sup>. En función de los lugares de implantación, las manifestaciones serán variadas. Se han descrito ictericia, anorexia y efecto masa en los quistes abdominales<sup>30</sup>, y fracturas espontáneas o compresión vascular en la afectación ósea. La afectación del sistema nervioso central también puede dar lugar a vómitos, como parte de la clínica secundaria a la hipertensión intracraneal. Otros síntomas pueden ser las convulsiones o la ataxia<sup>31,32</sup>.

Entre las complicaciones de la hidatidosis quística destaca, por una parte, la fistulización o ruptura del quiste, normalmente hacia las cavidades peritoneal o pleural. Esto puede dar lugar tanto a la diseminación de la infección a otros órganos como al desarrollo de reacciones anafilácticas. Este último efecto es especialmente grave, presentándose hasta en el 10% de todas las roturas peritoneales. También ha sido la causa de que se hayan mirado con recelo los abordajes terapéuticos que implicaban la cateterización de la cavidad quística. Sin embargo, como veremos más adelante, es una complicación que se presenta en muy raras ocasiones<sup>33</sup>.

La expansión de los quistes puede producir la compresión de la vena porta o de los conductos biliares, lo cual puede dar lugar a la atrofia de determinados segmentos o lóbulos hepáticos<sup>34</sup>. Otra complicación es la fistulización del quiste a la vía biliar, con la consiguiente colangitis secundaria<sup>35</sup>. La liberación de las vesículas a los conductos biliares también puede producir obstrucción biliar. También es posible la aparición de infecciones bacterianas e incluso abscesos en el seno o en el entorno de los quistes, llegando a producirse esta complicación hasta en el 40% de los pacientes<sup>36</sup>. Por último, cabe señalar aquellas

complicaciones por lesión del parénquima hepático, como pueden ser la hipertensión portal o la ascitis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por *E. granulosus* se basa fundamentalmente en los hallazgos clínicos, la serología y las técnicas de imagen. El diagnóstico de certeza viene determinado por el hallazgo del parásito en el examen microscópico del fluido del quiste hidatídico o en la muestra histológica<sup>20</sup>.

### Criterios clínicos

Debe cumplir al menos uno de los siguientes:

- 1-Reacción anafiláctica debida a la ruptura del quiste.
- 2-Masa quística sintomática diagnosticada mediante técnicas de imagen.
- 3-Quiste diagnosticado de forma incidental mediante técnicas de imagen en un paciente asintomático.

### Criterios diagnósticos

- 1-Lesión característica diagnosticada mediante técnicas de imagen.
- 2-Serología positiva (confirmación con otro método más específico).
- 3-Examen microscópico del fluido o muestra histológica compatible.
- 4-Hallazgo quirúrgico macroscópicamente compatible.

En función de esto se establece la definición de caso:

- **Caso posible:** Criterios clínicos o criterio epidemiológico más técnica de imagen o serología positivas.
- **Caso probable:** Criterios clínicos más criterio epidemiológico más técnica de imagen más serologías positivas (en dos ocasiones).
- **Caso confirmado:** Los criterios previos más demostración del parásito en la microscopía, examen histológico o mediante demostración macroscópica en la intervención quirúrgica; o bien cambios evolutivos ecográficos espontáneos o después del tratamiento escolicida.

### Serología de *E. granulosus*

Pueden utilizarse varias técnicas como ELISA, hemaglutinación indirecta y aglutinación con látex. Las sensibilidades varían entre el 85 y 98% para quistes hepáticos, 50-60% para lesiones quísticas pulmonares y del 90-100% en lesiones en

**Tabla 1** Clasificación ultrasonográfica de los quistes hidatídicos de la OMS/IWGE. (adaptado de Bruneti et al<sup>20</sup>).

Tipo lesión	Actividad	Ecografía	Esquema
CL	Activo	Lesión quística sin pared	
CE1	Activo	Lesión con pared, arenilla y signo de los copos de nieve	
CE2	Activo	Lesión multivesiculada, septada, signo del panal y vesículas hijas visibles	
CE3	Transicional	Lesión unilocular con desprendimiento de la membrana laminar dentro del quiste, signo del camalote	
CE4	Inactivo	Lesión heterogénea sin vesículas hijas, contenido degenerativo	
CE5	Inactivo	Calcificación total o parcial de la pared	

múltiples órganos<sup>37-39</sup>. Se debe tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos por reactividad cruzada con cestodos como *Taenia solium* y *E. multilocularis*, helmintos, en casos de cirrosis hepática y en presencia de determinadas neoplasias. Existen test confirmatorios para casos dudosos como el Test arc-5 e *immunoblotting* para antígenos parasitarios (Antígeno B)<sup>40</sup>. La determinación de IgE e IgG4 específicas no presentan ventajas sobre el resto de técnicas serológicas; suelen verse elevaciones en presencia de ruptura del quiste hidatídico<sup>41</sup>.

### Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen más utilizadas en el diagnóstico del quiste hidatídico son:

**Ecografía abdominal.** Se trata de la prueba de elección en lesiones quísticas de localización abdominal<sup>42</sup>. Existen múltiples clasificaciones que tratan de diferenciar las lesiones en función de la actividad de la lesión quística; la más utilizada es la de la OMS/IWGE<sup>20</sup> (tabla 1):

- **CE1:** Lesión unilocular activa con contenido anecoico y uniforme. La pared del quiste es visible en forma de una doble membrana, ocasionalmente se evidencia "arenilla" y si se cambia de posición al paciente, al movilizarse dicha arenilla hidatídica se produce el signo de los "copos de nieve".
- **CE2:** Lesión activa consistente en múltiples vesículas hijas y septos que pueden adoptar diferentes disposiciones: "rueda de carro", "panal de abejas" o "roseta". El contenido de la lesión presenta ecogenicidad mixta.
- **CE3:** Estado transicional. Al desprenderse la membrana endoquística de la periquística suele adoptar dos conformaciones: signo del "nenúfar", con el endoquiste completamente separado del periquiste y flotando sobre el líquido del quiste; otra conformación es la del "quiste dentro del quiste", se presenta como pequeñas lesiones quísticas anecoicas inmersas en el contenido del quiste.

- **CE4:** Estado inactivo. Suele presentar un contenido heterogéneo que no presenta vesículas hijas. Puede presentarse ocasionalmente con una conformación en espiral con zonas ecóicas y anecóicas formando el signo del "ovillo de lana".
- **CE5:** Estado inactivo del quiste. Se forma una gruesa capa calcificada en la pared del periquiste. Se genera una sombra acústica inferior a este contenido calcificado. Dicha calcificación suele correlacionarse con la muerte del parásito.

Este sistema de clasificación permite agrupar las lesiones en:

- Activas (CE1 y 2)
- Transicionales (CE3)
- Inactivas (CE4 y 5)

**Radiografía convencional.** Presenta utilidad en lesiones pulmonares y óseas.

**Tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM).** Se trata de las técnicas de elección en lesiones subdiafragmáticas, lesiones múltiples, en presencia de quistes complicados con fístulas o abscesificados, quistes de localización extraabdominal y como forma de valoración prequirúrgica. La RM presenta una mejor sensibilidad para diferenciar áreas líquidas inmersas en la lesión<sup>43</sup>. La espectroscopia por RM puede emplearse para determinar la viabilidad del parásito intraquistico<sup>43,44</sup>.

#### Examen microscópico.

Las muestras obtenidas mediante aspiración del líquido del quiste se examinan en el laboratorio de Microbiología. Se emplean tinciones para determinar la presencia del parásito y su viabilidad.

## TRATAMIENTO

No existe en la actualidad unificación de criterios en cuanto al mejor tratamiento de la EQ, ni siquiera en lo referente a la necesidad de tratar o no la infección<sup>20,45</sup>. El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: cirugía, drenaje percutáneo y uso de antiparasitarios. En función de la situación clínica y de las características de los quistes se elegirá la modalidad más adecuada<sup>20</sup>.

#### Tratamiento quirúrgico

Durante mucho tiempo se consideró el mejor e incluso el único tratamiento de la EQ. Sin embargo, en las últimas décadas la cirugía está siendo reemplazada por los tratamientos más conservadores, quedando reservada para casos seleccionados<sup>20</sup>. Aún mantiene un papel esencial ante: a) quistes de gran tamaño (CE2-CE3b con múltiples vesículas hijas), especialmente si comprimen estructuras vecinas, b) quistes com-

plicados (aquellos asociados a roturas, fístulas, infecciones, hemorragias), cuando no es posible realizar técnicas percutáneas y c) quistes que presentan riesgo de rotura espontánea o secundaria a manipulación percutánea<sup>20</sup>.

La intervención quirúrgica puede realizarse por vía laparoscópica o abierta. A su vez, la cirugía abierta puede ser radical (extrayendo la membrana periquística, el quiste e incluso realizando resección hepática) o conservadora (retirando únicamente material parasitario, y recurriendo a diferentes métodos para rellenar la cavidad resultante)<sup>46,47</sup>. Existen controversias en relación a cuál es la técnica más adecuada. Los resultados de diversos estudios concluyen que los procedimientos más radicales parecen tener una menor morbilidad y mortalidad<sup>48-54</sup>.

En cualquier caso, como regla general debe asociarse tratamiento con albendazol desde la semana previa a la cirugía hasta cuatro semanas después de la misma, con el fin de minimizar el riesgo de EQ secundaria por diseminación de los protoescolices en la cavidad peritoneal<sup>20</sup>.

#### Drenaje percutáneo

Desde mediados de la década de 1980 se han propuesto diversas técnicas de drenaje percutáneo guiado por ecografía o TC, cuyo objetivo es destruir la capa germinal del quiste o evacuar su contenido. El método más empleado es el denominado PAIR (*Puncture, Aspiration, Injection and Re-aspiration*), que consiste en la punción del quiste, la aspiración del contenido parasitario, la inyección de productos químicos escolicidas y la reaspiración. Aunque inicialmente se consideraba una maniobra con alto riesgo teórico de shock anafiláctico y diseminación de la hidatidosis, no parece que exista realmente una incidencia importante de estas complicaciones<sup>33</sup>. En cualquier caso, se recomienda la administración de albendazol un mínimo de cuatro horas antes de realizar la punción, debiendo mantenerse este tratamiento al menos un mes después del procedimiento<sup>20,55</sup>. El agente escolicida más frecuentemente empleado es el salino hipertónico (15-20%) asociado a etanol al 95%. Para administrarlo, es preciso descartar la existencia de comunicaciones biliares, por el riesgo de desarrollar colangitis esclerosante. Se han sugerido escolicidas alternativos, con menor riesgo de daño del epitelio biliar<sup>56-59</sup>.

Las indicaciones de PAIR son aquellos pacientes inoperables, que han rechazado la cirugía o aquellos en los que la enfermedad ha recidivado a pesar de tratamiento quirúrgico o médico. Está contraindicado en los estadios CE2, CE3b, CE4 y CE5, y en los quistes pulmonares<sup>20</sup>.

Se han propuesto diferentes modificaciones a la técnica PAIR como alternativas a la cirugía en aquellas situaciones donde el tratamiento médico aislado o la aplicación de la PAIR clásica no parecen ofrecer suficiente garantía de curación<sup>60-71</sup>. Sin embargo, la mayoría de los trabajos publicados se refieren únicamente a un número limitado de casos y, a pesar de resultar prometedores, hacen falta más estudios, especialmente en lo relativo a su eficacia a largo plazo<sup>72</sup>.



### Tratamiento médico

Se emplean fundamentalmente dos fármacos benzimidazoles, mebendazol y albendazol, que interfieren en la absorción de glucosa a través de la pared del parásito, dando lugar a depleción de glucógeno y cambios degenerativos a nivel mitocondrial y en el retículo endoplasmático del equinococo.

Los benzimidazoles pueden utilizarse como único tratamiento en los quistes pequeños (< 5 cm) CE1-CE3b, así como en pacientes inoperables<sup>73</sup>. También se asocian con PAIR o cirugía, en prevención de la equinococosis secundaria<sup>74</sup>. No están indicados, en cambio, en el tratamiento de los quistes inactivos, a menos que presenten datos de complicación<sup>20</sup>.

Aunque en el tratamiento de la hidatidosis son efectivos tanto albendazol como mebendazol, actualmente se considera al albendazol como tratamiento de elección, dada su mayor actividad *in vitro* y su mejor absorción y biodisponibilidad<sup>75-79</sup>. La dosis habitual de albendazol es de 10-15 mg/día por vía oral, dividida en dos tomas, y la de mebendazol, de 40-50 mg/día por vía oral, dividida en tres tomas. Los efectos secundarios habituales son náuseas, hepatotoxicidad, neutropenia y en ocasiones alopecia. Durante el tratamiento, por tanto, se debe monitorizar el recuento leucocitario y la función hepática. Se consideran contraindicaciones para el tratamiento el embarazo y la existencia de enfermedad hepática o medular graves.

El tratamiento con benzimidazoles se acompaña habitualmente de una mejoría clínica y radiológica, aunque la curación completa sólo se alcanza en un tercio de los pacientes. La duración recomendada es de 3 a 6 meses, durante los cuales el fármaco se debe administrar de forma ininterrumpida<sup>20</sup>. No se ha demostrado que la prolongación del tratamiento más allá de los 6 meses se relacione con una tasa de mayor curación.

También se han publicado resultados con la administración de praziquantel (40 mg/kg una vez a la semana) combinado con albendazol, mostrando resultados mejores que los de la monoterapia con albendazol<sup>80</sup>. En cualquier caso, su utilidad en la prevención de equinococosis secundaria hace necesarios más estudios<sup>20</sup>.

### Esperar y ver (wait and watch)

Existe una corriente actual, denominada "esperar y ver" (*wait and watch*), que aboga por la monitorización periódica sin iniciar tratamiento en los pacientes con hidatidosis asintomática y no complicada, en general en los estadios CE4 y CE5<sup>81</sup>. Esto se basa en la constatación de que hasta el 20% de los quistes se pueden estabilizar en un estadio inactivo sin necesidad de tratamiento<sup>82-87</sup>. La monitorización debe evaluar tanto parámetros clínicos como serológicos y de pruebas de imagen<sup>88</sup>.

### SEGUIMIENTO

Independientemente del tratamiento realizado, el seguimiento de los pacientes con EQ es especialmente importante, tanto para conocer su evolución como la respuesta al tratamiento utilizado, pudiendo anticiparse a la necesidad de otras

terapias. Las revisiones durante los dos primeros años serán semestrales, pudiendo ampliarse los intervalos si el paciente está estable. Se recomienda que las revisiones incluyan una pruebas de imagen de control (la ecografía suele ser suficiente, aunque en función de las características del paciente podrá ser necesaria TC o RM) y determinación serológica<sup>89</sup>.

Se recomienda continuar el seguimiento de estos pacientes durante largos periodos de tiempo, dado que se han documentado recurrencias de la enfermedad hasta 10 años después de haberse aplicado un tratamiento aparentemente exitoso<sup>90</sup>. Debe tenerse en cuenta que, aunque los títulos serológicos pueden permanecer altos o incluso incrementarse ante recurrencia de la enfermedad, esto puede suceder también en aquellas situaciones en las que el material parasitario ha sido adecuadamente retirado mediante procedimientos quirúrgicos, situación que puede inducir a confusión<sup>20</sup>.

### CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Xiao N, Qiu J, Nakao M, Yang W, Chen X, Schantz PM, et al. *Echinococcus shiquicus* n. sp., a taeniid cestode from Tibetan fox and plateau pika in China. *Int J Parasitol* 2005; 35: 693-701.
2. Huttner M, Nakao M, Wassermann T, Siefert L, Boomker JD, Dinkel et al. Genetic characterization and phylogenetic position of *Echinococcus felidis* (Cestoda: Taeniidae) from the African lion. *Int J Parasitol* 2008; 38: 861-8.
3. Huttner M, Siefert L, Mackenstedt U, Romig T. A survey of *Echinococcus* species in wild carnivores and livestock in East Africa. *Int J Parasitol* 2009; 39:1269-76.
4. Craig PS, McManus DP, Lightowler MW, Chabalgoity JA, Garcia HH, Gavidia CM et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 385-94.
5. Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1425-37.
6. McManus DP, Thompson RC. Molecular epidemiology of cystic echinococcosis *Parasitology* 2003; 127: 37-51.
7. Thompson RC, McManus DP. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus* *Trends Parasitol* 2002; 18: 452-7.
8. Eckert JGM, Meslin FX, Pawlowski ZS, editors. WHOI/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris: World Health Organization for Animal Health, 2001.
9. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 107-35.
10. Romig T, Dinkel A, Mackenstedt U. The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol Int* 2006; 55: 187-91.
11. Dakkak A. Echinococcosis/hydatidosis: a severe threat in Mediter-

- ranean countries. *Vet Parasitol* 2010; 174: 2-11.
12. Pardo J, Muro A, Galindo I, Cordero M, Carpio A, Siles-Lucas M. Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): should we let down our guard? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 266-9.
  13. Amado-Diago CA, Gutiérrez-Cuadra M, Armiñanzas C, Arnaiz de las Revillas F, Gómez-Fleitas M, Fariñas MC. Echinococcosis: a 15-year epidemiological, clinical and outcome overview. *Rev Clin Esp En prensa*.
  14. Otero-Abad B, Torgerson PR. A systematic review of the epidemiology of echinococcosis in domestic and wild animals. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2249.
  15. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1448-58.
  16. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet* 2003; 362: 1295-304.
  17. Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 296-303.
  18. Venegas J, Espinoza S, Sánchez G. Estimación del impacto económico de la equinococosis quística en Chile y análisis de las posibles causas que han dificultado su erradicación. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1023-33.
  19. Sobrino R, Gonzalez LM, Vicente J, Fernández de Luco D, Garate T, Gortázar C. *Echinococcus granulosus* (Cestoda, Taeniidae) in the Iberian wolf. *Parasitol Res* 2006; 99: 753-6.
  20. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114:1-16.
  21. Sierra J, Oviedo J, Berthier M, Leiguarda R. Growth rate of secondary hydatid cysts of the brain. Case report. *J Neurosurg* 1985; 62: 781-2.
  22. Romig T, Zeyhle E, Macpherson CN, Rees PH, Were JB. Cyst growth and spontaneous cure in hydatid disease. *Lancet* 1986; 1: 861.
  23. Moro PL, Gilman RH, Verastegui M, Bern C, Silva B, Bonilla JJ. Human hydatidosis in the central Andes of Peru: evolution of the disease over 3 years. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 807-12.
  24. Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *J Hepatol* 1999; 30: 228-31.
  25. Brunetti E, Gulizia R, Garlaschelli AL, Filice C. Cystic echinococcosis of the liver associated with repeated international travels to endemic areas. *J Travel Med* 2005; 12: 225-8.
  26. Brunetti E, Garlaschelli AL, Filice C, Schantz P. Comment on "Acute echinococcosis: a case report". *J Clin Microbiol* 2003; 41: 523.
  27. Ferreira AM, Irigoín F, Breijo M, Sim RB, Díaz A. How *Echinococcus granulosus* deals with complement. *Parasitol Today* 2000; 16: 168-72.
  28. Gemmell MA, Lawson JR, Roberts MG. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: biological parameters of *Echinococcus granulosus* in dogs and sheep. *Parasitology* 1986; 92: 599-620.
  29. Tsaroucha AK, Polychronidis AC, Lyrantzopoulos N, Pitiakoudis MS, Karayiannakis A, Manolas KJ et al. Hydatid disease of the abdomen and other locations. *World J Surg* 2005; 1161-5.
  30. Hemachander SS, Prasad CR, Jessica M. Morbidity pattern of hidatid disease and lack of its knowledge in patients attending in mamata general hospital. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 143-5.
  31. Wanní NA, Kousar TL, Gojwari T, Robbani I, Singh M, Zan AR et al. Computing tomography findings in cerebral hidatid disease. *Turkish Neurosurg* 2011; 21: 347-51.
  32. Limaïem F, Bellil S, Bellil K, Chelly I, Mekni A, Khaldi M et al. Primary hidatidosis in the central nervous system: a retrospective study of 39 Tunisian cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 23-8.
  33. Neumayr A, Troia G, de Bernardis C, Tamarozzi F, Goblirsch S, Piccoli L et al. Justified concern or exaggerated fear: the risk of anaphylaxis in percutaneous treatment of cystic echinococcosis-a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1154.
  34. Prousalidis J, Tzardinoglou E, Kosmidis C, Katsohis K, Aletras O. Surgical management of calcified hydatid cysts of the liver. *HPB Surg* 1999; 11: 253-9.
  35. Atli M, Kama NA, Yuksek YN, Doganay M, Gozalan U, Kologlu M et al. Intrabiliary rupture of a hepatic hydatid cyst: associated clinical factors and proper management. *Arch Surg* 2001; 136: 1249-55.
  36. Ergüney S, Tortum O, Taspınar AH, Ertem M, Gazio lu E. Complicated hydatid cysts of the liver. *Ann Chir* 1991; 45: 584-9.
  37. Siles-Lucas MM, Gottstein BB. Molecular tools for the diagnosis of cystic and alveolar echinococcosis. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 463-75.
  38. Ito A, Craig PS. Immunodiagnostic and molecular approaches for the detection of taeniid cestode infections. *Trends Parasitol* 2003; 19: 377-81.
  39. Siracusano A, Bruschi F. Cystic echinococcosis: progress and limits in epidemiology and immunodiagnosis. *Parassitologia* 2006; 48: 65-6.
  40. Akisu C, Delibas SB, Bicmen C, Ozkok S, Aksoy U, Turgay N. Comparative evaluation of western blotting in hepatic and pulmonary cystic echinococcosis. *Parasite* 2006; 13: 321-26.
  41. Khabiri AR, Bagheri F, Assmar M, Siavashi MR. Analysis of specific IgE and IgG subclass antibodies for diagnosis of *Echinococcus granulosus*. *Parasite Immunol* 2006; 28: 357-62.
  42. Macpherson CN, Milner R. Performance characteristics and quality control of community based ultrasound surveys for cystic and alveolar echinococcosis. *Acta Trop* 2003; 85: 203-09.
  43. Hosch W, Junghans T, Stojkovic M, Brunetti E, Heye T, Kauffmann GW, et al. Metabolic viability assessment of cystic echinococcosis using highfield 1H MRS of cyst contents. *NMR Biomed* 2008; 21: 734-54.
  44. Seckin H, Yagmurlu B, Yigitkanli K, Kars HZ. Metabolic changes during successful medical therapy for brain hydatid cyst: case report. *Surg Neurol* 2008; 70: 186-89.
  45. Nabarro LE, Amin Z, Chiodini PL. Current management of cystic echinococcosis: a survey of specialist practice. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 721-8.
  46. Gomez i Gavara C, López-Andújar R, Belda Ibáñez T, Ramia Ángel JM, Moya Herraiz A, Orbis Castellanos F et al. Review of the treatment of

- liver hydatid cysts. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 124-31.
47. Tomus C, Zaharie F, Mocan L, Bartos D, Zaharie R, Iancu C et al. Minimal Invasive Treatment of Abdominal Multiorgan Echinococcosis. *Int Surg* 2013; 98:61-4.
  48. Gollackner B, Längle F, Auer H, Maier A, Mittlböck M, Agstner I et al. Radical surgical therapy of abdominal cystic hydatid disease: factors of recurrence. *World J Surg* 2000; 24: 717-21.
  49. Daradkeh S, El-Muhtaseb H, Farah G, Sroujeh AS, Abu-Khalaf M. Predictors of morbidity and mortality in the surgical management of hydatid cyst of the liver. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 35-39.
  50. Aydin U, Yazici P, Onen Z, Ozsoy M, Zeytunlu M, Kiliç M et al. The optimal treatment of hydatid cyst of the liver: radical surgery with a significant reduced risk of recurrence. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 33-9.
  51. Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D. *Echinococcus granulosus* infection: the challenge of surgical treatment. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 218-30.
  52. Aydin U, Yazici P, Onen Z, Ozsoy M, Zeytunlu M, Kiliç M et al. The optimal treatment of hydatid cyst of the liver: radical surgery with a significant reduced risk of recurrence. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 33-9.
  53. Tagliacozzo S, Miccini M, Amore Bonapasta S, Gregori M, Tocchi A. Surgical treatment of hydatid disease of the liver: 25 years of experience. *Am J Surg* 2011; 201: 797-804.
  54. Yüksel O, Akyürek N, Sahin T, Salman B, Azili C, Bostanci H. Efficacy of radical surgery in preventing early local recurrence and cavity-related complications in hydatid liver disease. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 483-9.
  55. Akhan O, Yildiz AE, Akinci D, Yildiz BD, Cifci T. Is the adjuvant albendazole treatment really needed with PAIR in the management of liver hydatid cysts? A prospective randomized trial with short-term follow-up results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1568-74.
  56. Adas G, Arikan S, Kemik O, Oner A, Sahip N, Karatepe O. Use of albendazole sulfoxide, albendazole sulfone, and combined solutions as scolicidal agents on hydatid cysts (in vitro study). *World J Gastroenterol* 2009; 15: 112-6.
  57. Kismet K, Kilicoglu SS, Kilicoglu B, Erel S, Gencay O, Sorkun K et al. The effects of scolicidal agent propolis on liver and biliary tree. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1406-11.
  58. Rouhani S, Salehi N, Kamalinejad M, Zayeri F. Efficacy of Berberis vulgaris aqueous extract on viability of *Echinococcus granulosus* protoscolices. *J Invest Surg* 2013; 26: 347-51.
  59. Topcu O, Sumer Z, Tuncer E, Aydin C, Koyuncu A. Efficacy of chlorhexidine gluconate during surgery for hydatid cyst. *World J Surg* 2009; 33: 1274-80.
  60. Schipper HG, Laméris JS, van Delden OM, Rauws EA, Kager PA. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain non-drainable material: first results of a modified PAIR method. *Gut* 2002; 50: 718-23.
  61. Ormeci N, Idilman R, Akyar S, Palabiyiko lu M, Coban S, Erdem H et al. Hydatid cysts in muscle: a modified percutaneous treatment approach. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 204-8.
  62. Ormeci N, Soykan I, Palabiyiko lu M, Idilman R, Erdem H, Bekta A et al. A new therapeutic approach for treatment of hydatid cysts of the spleen. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2037-44.
  63. Ormeci N, Idilman R, Tüzün A, Erdem H, Palabiyiko lu M. A new percutaneous approach for the treatment of hydatid cyst of the kidney: long-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 461-4.
  64. Akhan O, Gumus B, Akinci D, Karcaaltincaba M, Ozmen M. Diagnosis and percutaneous treatment of soft-tissue hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 419-25.
  65. Gabal AM, Khawaja FI, Mohammad GA. Modified PAIR technique for percutaneous treatment of high-risk hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 200-8.
  66. Giorgio A, de Stefano G, Di Sarno A, Liorre G, Scognamiglio U, laquinta S et al. Clinical and sonographic management of viable hydatid liver cysts. *J Ultrasound* 2008; 11: 107-12.
  67. Haddad MC, Sammak BM, Al-Karawi M. Percutaneous treatment of heterogeneous predominantly solid echopattern echinococcal cysts of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23:121-5.
  68. Mohan S, Garg SK, Kathuria M, Bajjal SS. Mechanical suction through wide bore catheters for nonsurgical management of Gharbi type III hepatic hydatid cysts. *Trop Gastroenterol* 2011; 32: 189-95.
  69. Sakaguchi H, Tanaka T, Marugami N, Kichikawa K, Horiuchi H, Morioka C et al. Cystic echinococcosis in immigrant from Peru: first case treated with percutaneous treatment in Japan. *Parasitol Int* 2007; 56: 207-10.
  70. Saremi F, McNamara TO. Hydatid cysts of the liver: long-term results of percutaneous treatment using a cutting instrument. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:1163-7.
  71. Schipper HG, Lemeris JS, van Delden OM, Rauws EA, Kager PA. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain non-drainable material: first results of a modified PAIR method. *Gut* 2002; 50:718-23.
  72. Tamarozzi F, Vuitton L, Brunetti E, Vuitton DA, Koch S. Non-surgical and non-chemical attempts to treat echinococcosis: do they work? *Parasite* 2014; 21: 75-83.
  73. Vutova K, Mechkov G, Vachkov P, Petkov R, Georgiev P, Handjiev S et al. Effect of mebendazole on human cystic echinococcosis: the role of dosage and treatment duration. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93: 357-65.
  74. Arif SH, Shams-Ul-Bari NA, Zargar SA, Wani MA, Tabassum R, Husain Z et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int J Surg* 2008; 6: 448-51.
  75. Horton J. Albendazole for the treatment of echinococcosis. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 205-12.
  76. Senyüz OF, Ye ildag E, Celayir S. Albendazole therapy in the treatment of hydatid liver disease. *Surg Today* 2001; 31: 487-91.
  77. Nahmias J, Goldsmith R, Soibelman M, el-On J. Three- to 7-year

- follow-up after albendazole treatment of 68 patients with cystic echinococcosis (hydatid disease). *Ann Trop Med Parasitol* 1994; 88: 295-304.
78. Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull World Health Organ* 1989; 67: 503-8.
  79. Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 304-9.
  80. Cobo, F., Yarnoz, C., Sesma, B., Fraile, P., Aizcorbe, M., Trujillo, R., et al. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 462-6.
  81. Rinaldi F, De Silvestri A, Tamarozzi F, Cattaneo F, Lissandrin R, Brunetti E. Medical treatment versus "Watch and Wait" in the clinical management of CE3b echinococcal cysts of the liver. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 492.
  82. Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *J Hepatol* 1999; 30: 228-31.
  83. Junghans T, da Silva AM, Horton J, Chiodini PL, Brunetti E. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79: 301-11.
  84. Li T, Ito A, Pengcuo R, Sako Y, Chen X, Qiu D et al. Post-treatment follow-up study of abdominal cystic echinococcosis in tibetan communities of northwest Sichuan Province, China. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1364
  85. Larrieu E, Del Carpio M, Salvitti JC, Mercapide C, Sustersic J, Panomarenko H et al. Ultrasonographic diagnosis and medical treatment of human cystic echinococcosis in asymptomatic school age carriers: 5 years of follow-up. *Acta Trop* 2004; 91: 5-13.
  86. Wang Y, He T, Wen X, Li T, Waili A, Zhang W et al. Post-survey followup for human cystic echinococcosis in northwest China. *Acta Trop* 2006; 98: 43.
  87. Keshmiri M, Baharvahdat H, Fattahi SH, Davachi B, Dabiri RH, Baradaran H et al. Albendazole versus placebo in treatment of echinococcosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 190-4.
  88. Piccoli L, Tamarozzi F, Cattaneo F, Mariconti M, Filice C, Bruno A et al. Long-term sonographic and serological follow-up of inactive echinococcal cysts of the liver: hints for a "watch-and-wait" approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8: e3057.
  89. Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A, Maestri M, Goblirsch S, Tamarozzi F. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists. *World J Hepatol* 2014; 6: 293-305.
  90. Trotta F, Prati U, Roveda L, Brunetti E, Filice C. Intra-operative PAIR of hepatic echinococcal cyst after cholecystectomy with laparoscopic approach. *Liver Int* 2007; 284-6.

Pedro Javier Martínez-Martínez<sup>1</sup>  
José Tuells<sup>1</sup>  
Gema Colmenar-Jarillo<sup>2</sup>

# La tardía emergencia mediática de la vacuna contra la viruela, cobertura de noticias en prensa española (1999-2004)

<sup>1</sup>Cátedra Balmis de Vacunología. Universidad de Alicante. Alicante  
<sup>2</sup>Escuela Militar de Sanidad, Academia Central de la Defensa. Madrid.

---

## RESUMEN

**Introducción.** Las discusiones sobre la necesidad de conservación del virus de la viruela en 1999 pusieron de actualidad una enfermedad erradicada veinte años atrás. El escenario de alarma internacional creado tras los incidentes del 11-S en EE.UU vino a resituar a la viruela como potencial candidata para ser utilizada como arma bioterrorista. La consecuencia directa fue la reactivación de una vacuna que permanecía en el olvido y cuyos destinatarios iniciales eran los cuerpos de seguridad estadounidenses. España también se interesó por adquirir la vacuna antivariólica. El objetivo de este estudio es valorar la cobertura mediática que la viruela obtuvo en nuestro país.

**Métodos.** Revisión sistemática en la base documental Dow Jones Factiva de las noticias publicadas durante el periodo 1999-2004 en los cuatro diarios de mayor tirada nacional (ABC, *El Mundo*, *El País* y *La Vanguardia*), utilizando como palabra clave "viruela". Se efectuó un análisis cuantitativo y cualitativo de los datos obtenidos.

**Resultados.** Se analizaron 416 noticias. *El Mundo*, con un total de 158 (37.98%), fue el diario con más publicaciones. El mayor número de noticias (152, 36,5%) se editaron en 2003, coincidiendo con la adquisición de vacunas por España. El tipo de mensajes emitidos fue variable a lo largo del sexenio, predominando los relacionados con "diplomacia y política", "riesgo epidemiológico", "bioterrorismo" y "vacuna", concentrados en años diferentes.

**Conclusiones.** La alarma creada en torno a la vacunación antivariólica fue un fenómeno mediático que obedeció a cuestiones de estrategia política más que a un problema real de salud pública.

**Palabras Clave:** viruela, vacuna, bioterrorismo, prensa, España

## The late media emergency of smallpox vaccine, news coverage of Spanish press (1999-2004)

### ABSTRACT

**Introduction.** Discussions on the need for smallpox virus preservation in 1999 focused attention on an eradicated disease 20 years ago. Smallpox was replaced as a potential candidate to be used as a bioterrorist weapon because of the international alarm scenario produced after the 11/9 events in USA. The reactivation of a vaccine which remained forgotten was the direct consequence. The initial target groups were the security forces of America. Spain was also among the countries that were interested in acquiring the smallpox vaccine. The aim of this study is to analyze the considerable media coverage of smallpox obtained in our country.

**Methods.** Systematic review of published news in the four largest national daily newspapers (ABC, *El Mundo*, *El País* and *La Vanguardia*) for the period 1999-2004 of the Dow Jones Factiva document database. "Smallpox" were used as a key word. From the obtained data, a qualitative and quantitative analysis was done.

**Results.** 416 reviews were analyzed; the newspaper *El Mundo* was the most interested in these news (158 citations, 37.98%). Most of the news were published in 2003 (152, 36.5%) The year with more news about smallpox (2003) coincides with the purchase of vaccines in Spain. The type of messages in the news was highly changeable over this six-year period. Those related to "politics and diplomacy", "epidemiological risk", "bioterrorism" and "vaccine" were predominant.

**Conclusions.** The alarm raised around the smallpox vaccination was a media phenomenon due to political strategy issues rather than a real public health problem.

**Keywords:** smallpox, vaccine, bioterrorism, press media, Spain

---

Correspondencia:  
José Tuells  
Cátedra Balmis de Vacunología.  
Facultad de Ciencias de la Salud - Campus de San Vicente Raspeig  
Ap.99. E-03080 - Alicante  
Teléfono: 965903838 - Fax: 965903964  
E-mail: tuells@ua.es

## INTRODUCCIÓN

El último caso de viruela adquirida de forma natural se produjo el año de 1977 en Somalia<sup>1</sup>. Tras ser declarada su erradicación en 1980 la viruela pasó a ser conocida como una enfermedad histórica y un hito en la vacunación de masas<sup>2,3</sup>. Dos años después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que sólo dos laboratorios de alta seguridad podrían conservar cepas de viruela, los "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) en Atlanta (EEUU) y el "State Research Center for Virology and Biotechnology" en Koltsovo, Novosibirsk, (Rusia)<sup>4</sup>. En 1993, tras ser secuenciado el genoma completo de las cepas de viruela, la OMS recomendó su destrucción<sup>5</sup>. Durante esa década, algunos países iniciaron programas para desarrollar armas biológicas, lo que llevó al temor sobre un posible ataque bioterrorista. Este miedo se acentuó tras la sospecha de que ciertos estados podrían haber adquirido el virus de la viruela, quebrantando el convenio sobre armas biológicas (*Biological Weapons Convention*) aprobado en 1972 como complemento del Protocolo de Ginebra de 1925. Se originó un debate político y se plantearon dudas sobre qué hacer con el stock de virus almacenado<sup>6,7</sup>. Finalmente, la OMS, que había programado la destrucción del virus de la viruela para 2002, pospuso esa decisión, manteniendo la posibilidad de acceder a éste para investigación, pruebas diagnósticas y desarrollo de vacunas<sup>8</sup>.

El debate surgido en EEUU por la propuesta de la OMS para conservar el virus, originó inquietud entre la población y fomentó cierta alarma social. Tanto la OMS como el Gobierno americano sostenían que los rusos habrían preparado armas biológicas a finales de los 80' y principios de los 90'. Les servía como ejemplo de esa actividad el incidente de Sverdlovsk, en el que fallecieron 64 ciudadanos soviéticos por un accidente en una instalación militar, debido a la liberación accidental de esporas de carbunco. Desde Moscú se declaró que los fallecimientos se habían producido por una contaminación en los alimentos<sup>9</sup>. Paradójicamente los stocks de viruela nunca fueron oficialmente verificados, lo que contribuyó a alimentar el debate<sup>10</sup>. El éxito que para la salud pública había supuesto la erradicación de la viruela podía quedar en entredicho al quedar abierta la posibilidad de reintroducirla como arma biológica<sup>11,12</sup>.

El uso de agentes biológicos como arma terrorista consiste en liberar bacterias, virus o toxinas de forma masiva e indiscriminada sobre ejércitos o población civil con consecuencias catastróficas. A la morbi-mortalidad que puede originarse hay que añadir el colapso sanitario y el pánico generado entre la población<sup>13</sup>. El virus de la viruela, por su capacidad para propagarse y su letalidad, es un inquietante candidato para ser utilizado en ataques bioterroristas<sup>14-18</sup>.

Antes del 11-S/2001, el bioterrorismo no era considerado un problema relevante de salud pública<sup>19</sup>. Tras aquellos hechos, la amenaza teórica se mostró más tangible y con un potencial destructivo elevado<sup>20</sup>. Fue entonces cuando la vacunación frente a la viruela volvió a adquirir un protagonismo inducido por la eventual utilización del virus como arma bioterroris-

ta. Varios países, especialmente EE UU, comenzaron a tomar medidas encaminadas a prevenir amenazas y actos bioterroristas<sup>21</sup>. El gobierno americano encabezado por el presidente George W. Bush anunció el inicio de una campaña de vacunación contra la viruela en diciembre de 2002. El programa, en dos fases, preveía vacunar a 1 millón de miembros de las fuerzas armadas y profesionales sanitarios en la primera fase y a 10 millones más de personal de emergencias en la segunda<sup>22</sup>. La campaña, muy difundida en prensa, no contó con un buen nivel de aceptación entre los destinatarios de la vacuna, tuvo informes restrictivos por parte de los CDC y fue finalmente suspendida durante la primavera de 2003 tras la aparición de efectos adversos graves e incluso alguna muerte entre los vacunados<sup>23</sup>.

La información en materia de salud pública puede estar condicionada por exigencias políticas y con frecuencia, se producen sesgos y exageraciones al emitir los mensajes, lo que conduce a una situación de desinformación<sup>24,25</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar los contenidos de las noticias sobre la viruela como posible agente bioterrorista publicadas en diarios españoles durante el sexenio de 1999 a 2004.

## METODOLOGÍA

Se efectuó una revisión sistemática en la base documental Dow Jones Factiva de las noticias relacionadas con la viruela y su vacuna en los cuatro diarios españoles de mayor difusión: ABC, *El Mundo*, *El País* y *La Vanguardia*. Se utilizó como palabra clave de exploración: "viruela" y se acotó la selección al periodo comprendido entre el 1/1/1999 y el 31/12/2004, ambos inclusive.

La búsqueda se llevó a cabo durante el mes de abril de 2014, incluyendo en una base de datos elaborada ad-hoc los resultados obtenidos. Los 3 investigadores del estudio leyeron y evaluaron los contenidos de las noticias de forma independiente.

Para efectuar el análisis fueron categorizadas las noticias según el tipo de mensaje emitido en: "bioterrorismo", cuando se informaba sobre ataques o atentados terroristas mediante agentes biológicos; "riesgo epidemiológico", cuando se hacía referencia a la posible aparición de casos de viruela y su papel en la salud pública; "diplomacia y política", cuando se anunciaban decisiones políticas, operaciones militares o negociaciones que mencionaban a la viruela; "industria farmacéutica", cuando se anunciaba el interés comercial de la vacuna frente a la viruela; "efectos secundarios", cuando se advertía de los posibles efectos adversos de la vacuna; "conservación virus", cuando se informaba de la intención de conservar el virus; "ciencia y tecnología", cuando se describía algún hecho científico relevante en torno a la vacunación contra la viruela.

Se eliminaron de la muestra final las publicaciones relacionadas con los siguientes criterios de exclusión: las referidas a países extranjeros; las que tenían un contenido irrelevante; las citas contenidas en secciones de anuncios o programacio-

nes. Las publicaciones repetidas en la portada, en el sumario y en su correspondiente sección, solo se tuvieron en cuenta una vez.

Las noticias de cada uno de los periódicos se ordenaron cronológicamente y se contabilizaron. Se efectuó un análisis cualitativo de los tipos de mensaje emitidos y de su evolución temporal.

## RESULTADOS

**Cuantitativos.** Resultaron un total de 648 noticias, de las cuales se analizaron 416 tras aplicar los criterios de exclusión. El diario *El Mundo* produjo 158 noticias (37.98%); *El País* 96 (23.08%); ABC 84 (20.19%) y *La Vanguardia* 78 (18.75%). La distribución de noticias por año de publicación fue de 41 noticias (9.86%) correspondientes al 1999; 7 (1.68%) al año 2000; 101 (24.28%) al año 2001; 83 (19.95%) al año 2002; 152 (36.54%) al año 2003; y, 32 (7.69%) al año 2004 (tabla 1).

El diario *El Mundo* fue el más activo publicador de noticias sobre la viruela y su vacuna, el año de 2003 acaparó un tercio del total de noticias del sexenio.

Según el tipo de mensaje emitido, un total de 100 (24.04%) noticias hacían referencia a cuestiones sobre diplomacia y política; 82 (19.71%) al riesgo epidemiológico de la viruela; 73 (17.55%) al bioterrorismo; 57 (13.70%) a la vacuna de la viruela; 50 (12.02%) a ciencia y tecnología; 29 (6.97%) a la conservación del virus de la viruela; 13 (3.13%) a los efectos secundarios de la vacuna; y, 12 (2.88%) a la industria farmacéutica (figura 1).

**Cualitativos.** El análisis del tipo de mensaje predominante en cada año del periodo estudiado puede observarse en la tabla 2, que resume las tendencias difundidas por la prensa escrita y que ha resultado como:

### 1. La polémica conservación del virus de la viruela (1999-2000)

En 1999 comenzaron a aparecer noticias sobre el virus de la viruela en los cuatro diarios estudiados, aunque estas tan sólo contribuyeron con el 9.8% al total de las publicaciones. El mensaje central fue la discusión sobre conservar o no el virus de la viruela (51.2% de las publicaciones de 1999), siendo EEUU el país con mayor protagonismo, dándose noticias sobre la prórroga de su destrucción hasta el año 2002: *Tenso debate en la OMS sobre la destrucción del virus de la viruela*, (ABC, 15 de mayo de 1999); *La OMS aplaza hasta el 2002 la destrucción de las últimas cepas del virus de la viruela*, (La Vanguardia, 25 de mayo de 1999).

El año 2000 fue el año en el que menos publicaciones se registraron (7, 1.68%). Fue un año de difusión de aconte-

**Tabla 1** | Número de noticias por año y periódico (1999-2004).

Año	La Vanguardia	ABC	El Mundo	El País	TOTAL
1999	12	10	13	6	41 (9,8%)
2000	0	2	3	2	7 (1,7%)
2001	30	15	36	20	101 (24,3%)
2002	9	22	29	23	83 (19,9%)
2003	23	27	63	39	152 (36,5%)
2004	4	8	14	6	32 (7,7%)
TOTAL	78 (18,7%)	84 (20,2%)	158 (37,9%)	96 (23,1%)	416

cimientos científicos y tecnológicos, centrados en ilustrar el importante papel de la existencia de una vacuna fiable y de su desarrollo, en el caso de un posible ataque bioterrorista con el virus de la viruela: *EE.UU. ensayará una vacuna contra la viruela por temor a la utilización terrorista del virus* (ABC, 14 de marzo de 2000), *Las nuevas formas de inmunización* (El Mundo, 23 de septiembre de 2000).

### 2. Eclosión del término "bioterrorismo" y vacunación antivariólica (2001-2002)

En 2001 se produjo un significativo incremento en el número de noticias, publicándose el 24.3% del total de noticias estudiadas. El principal mensaje difundido por la prensa española durante ese año, con un 33.7% de las publicaciones, fue el de la posibilidad de sufrir un ataque bioterrorista: *La bacteria es el arma*, (El Mundo, 16 de septiembre de 2001); *La OMS advierte del peligro de un ataque químico* (El Mundo, 25 de septiembre de 2001); *Las armas biológicas en perspectiva* (La Vanguardia, 21 de octubre de 2001). Además, fue cuando emergió de forma contundente el término "bioterrorismo", que apareció en todos los rotativos, y que hasta entonces apenas se había usado en prensa española: *Indefensos ante el bioterrorismo*, (El Mundo, 22 de septiembre de 2001); *Los americanos temen el bioterrorismo*, (La Vanguardia, 27 de septiembre de 2001); *Recursos científicos frente al bioterrorismo*, (ABC, 17 de octubre de 2001).

Muchas de estas noticias procedían de EE UU, inmerso en un conflicto bélico y cuyo Gobierno anunció una campaña de inmunización masiva: *EEUU adquiere 155 millones de vacunas contra la viruela* (La Vanguardia, 29 de septiembre de 2001); *Ante la psicosis por el ántrax el Gobierno Bush quiere vacunar a toda la población contra la viruela*, (ABC, 19 de octubre de 2001).

El número de noticias disminuye en 2002 (19.9%). La primera mitad de este año vino marcada por las noticias que anunciaban el nuevo aplazamiento de la destrucción del virus de la viruela. La OMS tenía prevista su eliminación en 2002, pero los acontecimientos producidos junto a la presión de algunos países, provocaron el retraso de su destrucción: *La OMS aplaza la destrucción de las últimas cepas de la viruela* (El

Mundo, 17 de enero de 2002); "La OMS decide no destruir aún las últimas cepas de viruela", (La Vanguardia, 19 de mayo de 2002). Finalmente, en la segunda mitad de 2002, el mensaje que se emitió través de la prensa fue el del inicio de la vacunación masiva en EE UU. El presidente Bush, ordenó inicialmente la vacunación al personal sanitario, ejército, policías y bomberos, y más tarde autorizó su uso al resto de la población: "EEUU vacunará de la viruela a su personal sanitario y a sus equipos de emergencia", (La Vanguardia, 8 de julio de 2002); "Bush ordena vacunar contra la viruela a medio millón de soldados y personal médico", (El Mundo, 13 de diciembre de 2002).

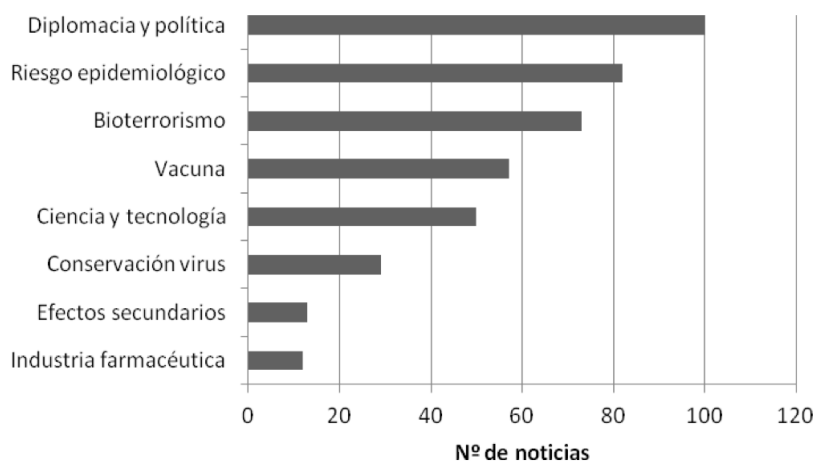


Figura 1 Noticias según el tipo de mensaje emitido.

### 3. La vacuna llega a España (2003)

El año con más número de noticias que en gran parte hacen referencia a la adquisición de 2 millones de vacunas por parte del gobierno español, y más concretamente por el Ministerio de Defensa: "España reserva dos millones de dosis de vacuna contra la viruela, en previsión de un ataque bioterrorista", (ABC, 7 de febrero de 2003); "El Gobierno ha adquirido dos millones de vacunas contra la viruela", (La Vanguardia, 8 de febrero de 2003). Estas noticias se fueron alternando con otras más políticas en las que se criticaba la decisión del gobierno de comprar vacunas que fue tildada de maniobra política: "La peste política", (El Mundo, 7 de febrero de 2003); "Paseo por el búnker de la Moncloa", (El Mundo, 2 de marzo de 2003). Además, en este año se presentaron las primeras noticias sobre la aparición de casos adversos y efectos secundarios, como consecuencia de la vacunación: "Una mujer fallece de infarto tras ser vacunada de viruela en EE UU", (El País, 27 de marzo de 2003); "La campaña de vacunación de viruela registra su segunda muerte" (El País, 29 de marzo de 2003).

### 4. Vuelta a la calma (2004)

En el año 2004 se produce una reducción considerable en el número de noticias alcanzando solo un 7.7% del total. Desde la prensa española se promovió un mensaje global acerca de la posible aparición de brotes de viruela causados por atentados terroristas y su papel en la salud pública: "Infecciones sin fronteras", (El País, 6 de julio de 2004); "Bioterrorismo y viruela", (ABC, 31 de julio de 2004). También aparecieron noticias en las que se informaba a la población sobre las acciones militares que se estaban produciendo debido a las amenazas bioterroristas por viruela: "Bush pide implicar a la OTAN en Irak", (La Vanguardia, 10 de junio de 2004); "EEUU potenciará la defensa contra armas químicas y biológicas" (ABC, 22 de junio de 2004).

## DISCUSIÓN

La prensa es una importante fuente de comunicación sobre cuestiones médicas y científicas para la población, pero su enorme vínculo con el contexto político y social, con frecuencia, eclipsa la labor de los profesionales de la salud y los expertos. Entre la bibliografía científica podemos encontrar estudios en los que se analiza a la viruela como arma biológica<sup>26,27</sup>, otros que reflexionan sobre la reemergencia de la enfermedad<sup>28,29</sup>, y sobre la campaña de vacunación iniciada en 2002 por los EEUU<sup>30-32</sup>. Sin embargo, no se ha publicado ningún estudio que analice el contenido de las noticias publicadas en torno a la vacuna frente a la viruela durante ese periodo.

Este estudio presenta alguna limitación ya que la investigación se centró únicamente en cuatro diarios. Sin embargo, el hecho de realizarse con prensa escrita facilitó la exploración por tratarse de información estática, mientras que la prensa online puede editarse con el paso del tiempo.

La palabra "bioterrorismo" era totalmente desconocida para la población y la primera vez que se usó en la prensa, tanto en castellano como en inglés ("*bioterrorism*") fue en 1996. Apenas se utilizaba hasta que en 1999 la OMS tomó la decisión de aplazar la destrucción del virus de la viruela y poder utilizarlo para diseñar vacunas para un posible brote<sup>33</sup>. El término emerge claramente en 2001.

Las primeras noticias advertían que su conservación fue motivada por un hipotético ataque biológico, ya que se sospechaba que algunos países podrían tener ilegalmente cepas de este virus<sup>28</sup>: "Un informe de los servicios de inteligencia del Departamento de Defensa de Estados Unidos afirma que Irak, Corea del Norte y Rusia tienen reservas ocultas del virus de la viruela para usarlas con fines militares", (El País, 15 de junio de 1999)

A partir de entonces, comenzaron a publicarse noticias sobre la viruela desde un punto de vista científico y tecnológico,



Tabla 2 Mensaje predominante en cada año de estudio.

AÑO	MENSAJE	TITULARES
1999	Conservación del virus de la viruela	"EEUU no destruirá su virus de la viruela" (La Vanguardia, 24 de abril de 1999) "La OMS acuerda conservar hasta el 2002 las últimas muestras del virus de la viruela" (El Mundo, 25 de mayo de 1999) "Washington tiene pruebas de que Irak, Corea del Norte y Rusia ocultan reservas del virus de la viruela" (El País, 15 de junio de 1999)
2000	Acontecimientos científicos y tecnológicos sobre la vacuna	"EE.UU. ensayará una vacuna contra la viruela por temor a la utilización terrorista del virus" (ABC, 14 de marzo de 2000) "Trucos de laboratorio para conseguir el éxito" (El País, 9 de mayo de 2000) "Las nuevas formas de inmunización" (El Mundo, 23 de septiembre de 2000)
2001	Bioterrorismo	"Estados Unidos se prepara contra un ataque bacteriológico" (El País, 4 de octubre de 2001) "Ántrax y viruela: la amenaza bioterrorista" (El Mundo, 29 de octubre de 2001) "Viruela y terrorismo biológico" (ABC, 5 de diciembre de 2001)
2002	Vacunación masiva en EEUU	"EE UU vacunará a medio millón de personas contra la viruela" (El País, 8 de julio de 2002) "Bush autoriza la vacuna masiva contra la viruela" (ABC, 13 de diciembre de 2002) "Bush ordena la vacunación contra la viruela" (La Vanguardia, 14 de diciembre de 2002) "España compra dos millones de vacunas para prevenir un ataque con viruela" (El País, 7 de febrero de 2003)
2003	Compra de vacunas	"El Gobierno destina 5,8 millones de euros a la adquisición de vacunas contra la viruela" (ABC, 8 de febrero de 2003) "Rajoy usa la compra masiva de vacunas contra la viruela para justificar la acción contra Irak" (El Mundo, 8 de febrero de 2003) "Alarmismo y salud" (ABC, 8 de enero de 2004)
2004	Riesgo epidemiológico	"La viruela vuelve a estar de actualidad cuando ya parecía definitivamente erradicada" (El Mundo, 11 de enero de 2004) "Ayudó a erradicar para siempre la mortal viruela" (El Mundo, 20 de junio de 2004)

y del riesgo epidemiológico que supondría un nuevo brote de esta enfermedad en la salud pública española.

En verano de 2002, se anunció en los periódicos españoles la vacunación del personal sanitario y de los equipos de emergencia de EEUU, aunque todavía no se conocía la eficacia de la nueva vacuna ni había evidencias de que la enfermedad se fuera a producir, como también muestra otro estudio<sup>31</sup>: "El Gobierno estadounidense tiene previsto iniciar una campaña masiva de vacunación contra la viruela, aseguraba ayer en portada *The New York Times*. El plan incluye vacunar a medio millón de personas, esencialmente médicos y personal sanitario, los que primero atenderían a las posibles víctimas de un ataque bacteriológico, una política que no se practicaba desde hace 30 años", (El País, 8 de julio de 2002)

La mayoría de países no tenían vacunas suficientes para la población en el caso de un incierto ataque bioterrorista, lo que llegó a provocar un sentimiento de vulnerabilidad entre la población, alentado por la ingente cantidad de noticias.

Poco después, aparecieron noticias en las que se informaba sobre la aparición de casos de efectos adversos e incluso

algunos fallecidos a causa de la vacuna<sup>30,34</sup>: "Una mujer de 57 años, trabajadora sanitaria, que falleció el pasado día 26 infarto de miocardio, ha sido la segunda víctima mortal en EE UU asociada a la campaña de vacunación contra la viruela lanzada por la Administración Bush como prevención ante un hipotético ataque terrorista", (El País, 29 de marzo de 2003)

En el año 2003 se obtuvo el mayor número de noticias, como también ha señalado otro estudio<sup>34</sup>. Tras la vacunación en EEUU, se comenzaron a publicar noticias sobre el aprovisionamiento de vacunas contra la viruela, principalmente en países desarrollados<sup>28</sup>: "Estados Unidos, Canadá, Francia, Reino Unido, Italia, Holanda, Bélgica y Japón son algunos de los países que en los últimos meses han comprado dosis de vacunas contra la viruela, ante la posibilidad de un ataque que emplee esta arma biológica. España ha hecho una reserva de dos millones en stock...", (ABC, 7 de febrero de 2003)

En febrero de 2003, el gobierno español destinó 5.8 millones de euros a la compra de 2 millones de vacunas, mientras pedía que reinase la tranquilidad y que no se extendiera el temor de que España fuera a ser víctima de un ataque con armas

bacteriológicas. Las noticias destacaban que las dosis adquiridas estarían destinadas a las Fuerzas Armadas y a los grupos de población con mayor riesgo de exposición a un ataque con armas biológicas: "El Gobierno español ha adquirido dos millones de vacunas de viruela para hacer frente a un ataque bioterrorista con este virus infeccioso... Ni el Ministerio de Defensa ni el de Sanidad ha querido facilitar dato alguno sobre la operación, que se ha llevado en secreto. Los dos millones de dosis servirán para generar una reserva destinada a la protección de los miembros de las Fuerzas Armadas y otros colectivos profesionales expuestos a un ataque biológico. Se excluye la vacunación del conjunto de la sociedad, salvo en el caso de que se materializase una amenaza que no pasa del terreno de la hipótesis", (El País, 7 de febrero de 2003).

Las noticias recogidas en el estudio citaban un buen número de instituciones o cargos políticos con un papel destacado en el transcurso de los acontecimientos. Entre 1999 y 2002, la OMS aparece continuamente en los periódicos por su polémica decisión de seguir conservando el virus de la viruela. La presencia de los laboratorios Bayer también fue apreciable por su ayuda a la investigación de fármacos para combatir agentes bioterroristas. A partir de 2002, comienzan a citarse personas o instituciones relacionados con el conflicto bélico. Tuvo especial relevancia Sadam Hussein, acusado de poseer un arsenal de armas biológicas, "Las armas fantasma de Sadam Hussein" (El Mundo, 1 de febrero de 2004), la ONU (Organización de las Naciones Unidas), la CIA (Central Intelligence Agency), el FBI (Federal Bureau of Investigation), el entonces secretario de Estado de los EEUU Colin Powell, e incluso la OTAN (Organización del Tratado del Atlántico Norte). El Gobierno americano como ente político, el Pentágono y el nombre de George W. Bush, aparece durante todo el periodo de estudio. En 2003, tras la compra de vacunas, las publicaciones se centraron más en el ámbito nacional, apareciendo nombres como José María Aznar (presidente del gobierno), Mariano Rajoy (vicepresidente del gobierno), el Gobierno español como institución y el Ministerio de Sanidad.

La alarma creada en torno a la vacunación antivariólica fue un fenómeno mediático asociado a un conflicto bélico que respondió a cuestiones de estrategia política más que a un problema real de salud pública.

## FINANCIACIÓN

La elaboración de este artículo no ha contado con apoyos financieros.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo no tienen conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Parrino J, Graham BS. Smallpox vaccines: Past, present, and future. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1320-6.
- Henderson DA. Countering the posteradication threat of smallpox and polio. *Clin Infect Dis* 2002; 34:79-83.
- Arita I, Tucker JB. A personal recollection of smallpox eradication with the benefit of hindsight: in commemoration of 30th anniversary. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64:1-6.
- Tucker JB. Breaking the deadlock over destruction of the smallpox virus stocks. *Biosecur Bioterror* 2011; 9: 55-67.
- Mahy BW, Almond JW, Berns KI, Channock RM, Lvov DK, Pettersson RF, et al. The remaining stocks of smallpox virus should be destroyed. *Science* 1993; 262: 1223-4.
- Atlas RM. The threat of bioterrorism returns the fear of smallpox. *Curr Opin Microbiol* 1998; 1: 719-21.
- Quirk M. US not ready to destroy smallpox stocks. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 2.
- Sharma R. WHO dissenter warns against plans to retain smallpox virus. *BMJ* 2002; 324: 69.
- Sternbach G. The history of anthrax. *J Emerg Med* 2003; 24: 463-467.
- Leduc JW, Jahrling PB. Strengthening national preparedness for smallpox: an update. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 155-157.
- Bray M, Buller M. Looking back at smallpox. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 882-889.
- Franco-Paredes C, Lammoglia L, Santos-Preciado JI. Perspectiva histórica de la viruela en México: aparición, eliminación y riesgo de reaparición por bioterrorismo. *Gac Med Mex* 2004; 140: 321-327.
- Kortepeter MG, Parker GW. Potential biological weapons threats. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 523-7.
- Breman JG, Henderson DA. Diagnosis and management of smallpox. *New Engl J Med* 2002; 346:1300-8.
- Perino J, Thielens NM, Crouch E, Spehner D, Crance JM, Favier AL. Protective effect of surfactant protein d in pulmonary vaccinia virus infection: implication of A27 viral protein. *Viruses* 2013; 5: 928-53.
- Milton DK. What was the primary mode of smallpox transmission? Implications for biodefense. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 150.
- Grupo de Enfermedades Infecciosas, G. Bioterrorismo y atención primaria. *Aten Primaria* 2002; 30: 392-400.
- Alibek K. Smallpox: a disease and a weapon. *Int J Infect Dis* 2004;8 (Suppl. 2): S3-8.
- Del Río C, Franco-Paredes C. Bioterrorismo: un nuevo problema de salud pública. *Salud Publica Mex* 2001; 43: 585-588.
- Franco PC, Del Río C, Nava FM, Rangel FS, Téllez I, Santos PJI. Enfrentando el bioterrorismo: aspectos epidemiológicos, clínicos y preventivos de la viruela. *Gac Med Mex* 2003; 45: 298-309.
- Buitrago Serna M, Casas Flecha I, Eiros-Bouza J M, Escudero Nieto R, Giovanni Fedele C, Jado García I. Biodefensa: un nuevo desafío para la microbiología y la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 190-198.
- Cohen HW, Eolis SL. Smallpox Vaccine: Don't Do It: The government's plan is unscientific, unethical, and unsafe. *AJN The American Journal of Nursing* 2003; 103: 13.

23. Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse events following civilian smallpox vaccination-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 53: 106-107.
24. Revuelta G. Salud y medios de comunicación en España. *Gac Sanit* 2006; 20 (Suppl. 1): S203-8.
25. Burnett E, Johnston B, Corlett J, Kearney N. Constructing identities in the media: newspaper coverage analysis of a major UK *Clostridium difficile* outbreak. *J Adv Nurs* 2014; 70: 1542-52.
26. Berche P. The threat of smallpox and bioterrorism. *Trends Microbiol* 2001; 9: 15-8.
27. Whitley RJ. Smallpox: a potential agent of bioterrorism. *Antiviral Res* 2003; 57: 7-12.
28. Ligon BL. Smallpox: Its history and reemergence as a weapon of biological warfare. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001; 12: 71-80.
29. Smith GL, McFadden G. Smallpox: anything to declare? *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 521-7.
30. Cohen HW, Gould RM, Sidel VW. The pitfalls of bioterrorism preparedness: the anthrax and smallpox experiences. *Am J Public Health* 2004; 94: 1667-71.
31. Selgelid MJ. Bioterrorism and smallpox planning: information and voluntary vaccination. *J Med Ethics* 2004; 30: 558-60.
32. Qutaishat SS, Olson JL. Bioterrorism preparedness: the smallpox vaccine debate. *Clin Med Res* 2003; 1: 85-86.
33. Moore ZS, Seward JF, Lane JM. Smallpox. *Lancet* 2006; 367: 425-35.
34. Hussain H, Omer SB, Manganello JA, Kromm EE, Carter TC, Kan L. Immunization safety in US print media, 1995-2005. *Pediatrics* 2011; 127 (Suppl. 1): S100-6.

Emilio Maseda<sup>1</sup>  
 Carlos A. García-Bernedo<sup>2</sup>  
 Isabel Frías<sup>3</sup>  
 José-Alejandro Navarro<sup>4</sup>  
 Jesús Rico<sup>5</sup>  
 Reyes Irazo<sup>6</sup>  
 Juan-José Granizo<sup>7</sup>  
 María-José Villagrán<sup>1</sup>  
 Enric Samsó<sup>2</sup>  
 Fernando Gilsanz<sup>1</sup>  
 on behalf of the MYCREA  
 study group

## A practice-based observational study on the use of micafungin in Surgical Critical Care Units

<sup>1</sup>Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

<sup>2</sup>Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

<sup>4</sup>Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital General de Alicante, Alicante, Spain

<sup>5</sup>Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Rio Hortega, Valladolid, Spain

<sup>6</sup>Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

<sup>7</sup>Preventive Medicine Dpt., Hospital Infanta Cristina, Madrid, Spain

### ABSTRACT

**Introduction.** Echinocandins are first-line therapy in critically ill patients with invasive *Candida* infection (ICI). This study describes our experience with micafungin at Surgical Critical Care Units (SCCUs).

**Methods.** A multicenter, observational, retrospective study was performed (12 SCCUs) by reviewing all adult patients receiving 100 mg/24h micafungin for  $\geq 72$ h during admission (April 2011–July 2013). Patients were divided by ICI category (possible, probable + proven), 24h-SOFA ( $< 7$ ,  $\geq 7$ ) and outcome.

**Results.** 72 patients were included (29 possible, 13 probable, 30 proven ICI). Forty patients (55.6%) presented SOFA  $\geq 7$ . Up to 78.0% patients were admitted after urgent surgery (64.3% with SOFA  $< 7$  vs. 90.3% with SOFA  $\geq 7$ ,  $p=0.016$ ), and 84.7% presented septic shock. In 66.7% the site of infection was intraabdominal. Forty-nine isolates were recovered (51.0% *C. albicans*). Treatment was empirical (59.7%), microbiologically directed (19.4%), rescue therapy (15.3%), or anticipated therapy and prophylaxis (2.8% each). Empirical treatment was more frequent ( $p<0.001$ ) in possible versus probable + proven ICI (86.2% vs. 41.9%). Treatment (median) was longer ( $p=0.002$ ) in probable + proven versus possible ICI (13.0 vs. 8.0 days). Favorable response was 86.1%, without differences by group. Age, blood *Candida* isolation, rescue therapy, final MELD value and %MELD variation were significantly higher in patients with non-favorable response. In the multivariate analysis ( $R^2=0.246$ ,  $p<0.001$ ) non-favorable response was associated with positive %MELD variations (OR=15.445, 95%CI= 2.529–94.308,  $p=0.003$ ) and blood *Candida* isolation (OR=11.409, 95%CI=1.843–70.634,  $p=0.009$ ).

**Conclusion.** High favorable response was obtained, with blood *Candida* isolation associated with non-favorable re-

sponse, in this series with high percentage of patients with intraabdominal ICI, septic shock and microbiological criteria for ICI.

**Key words:** Micafungin; invasive *Candida* infection; intraabdominal; septic shock; Surgical Critical Care Unit

### Estudio observacional basado en la práctica clínica sobre la utilización de micafungina en Unidades de Cuidados Críticos Quirúrgicos

### RESUMEN

**Introducción.** Las equinocandinas son tratamiento de primera línea en pacientes críticos con infección invasiva por *Candida* (IIC). Este estudio describe nuestra experiencia con micafungina en Unidades de Cuidados Críticos Quirúrgicos (UCCQs).

**Métodos.** Se realizó un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo (12 UCCQs) revisando todos los pacientes adultos que recibieron 100 mg/24h micafungina durante  $\geq 72$ h tras su admisión en la UCCQ (Abril 2011–Julio 2013). Los pacientes se dividieron según la categoría de IIC (posible, probable + probada), valor de SOFA ( $< 7$ ,  $\geq 7$ ) y evolución.

**Resultados.** Se incluyeron 72 pacientes (29 posible, 13 probable y 30 IIC probadas). Cuarenta pacientes (55,6%) presentaron SOFA  $\geq 7$ . Un total de 78,0% pacientes fueron ingresados tras cirugía urgente (64,3% con SOFA  $< 7$  vs. 90,3% con SOFA  $\geq 7$ ,  $p=0,016$ ) y un 84,7% presentó shock séptico. El 66,7% de pacientes presentaban infección intraabdominal. Se recuperaron 49 aislados (51,0% *C. albicans*). El tratamiento fue empírico (59,7%), dirigido microbiológicamente (19,4%), terapia de rescate (15,3%), o anticipado y profilaxis (2,8% cada uno). El tratamiento empírico fue más frecuente ( $p<0,001$ ) en IIC posible versus probable + probada (86,2% vs. 41,9%). La duración del tratamiento (mediana) fue mayor ( $p=0,002$ ) en IIC probable + probada que en IIC posible (13,0% vs. 8,0%). La respuesta clínica fue favorable en el 86,1% sin diferencias por grupo. La edad, el aislamiento de sangre, la terapia de rescate, el valor de MELD final y la variación de MELD fueron significativamente

Correspondence:

Emilio Maseda

Anesthesiology and Surgical Critical Care Department, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain.

Phone: +34629018689

E-mail: emilio.maseda@gmail.com

superiores en pacientes con respuesta clínica no favorable. En el análisis multivariado ( $R^2=0,246$ ,  $p<0,001$ ) la respuesta no favorable se asoció con variación positiva del MELD (OR=15,445, 95%IC= 2,529-94,308,  $p=0,003$ ) y aislamiento de *Candida* en sangre (OR=11,409, 95%IC=1,843-70,634,  $p=0,009$ ).

**Conclusión:** Se obtuvo una alta tasa de respuesta favorable, con el aislamiento de *Candida* en sangre asociado con respuesta no favorable en esta serie de pacientes con alto porcentaje de IIC intraabdominal, shock séptico e IIC con criterios microbiológicos.

**Palabras clave:** Micafungina; infección invasiva por *Candida*; intraabdominal; shock séptico; Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos

## INTRODUCTION

Over the past decades *Candida* has emerged as an invasive pathogen in the intensive care unit (ICU) setting, with case fatality rates higher than those for bacterial sepsis; nevertheless, most *Candida* sepsis cases do not receive effective treatment within 24h of hypotension<sup>1</sup>. Presence and duration of central venous catheters, corticotherapy, neutropenia, solid tumour and mechanical ventilation have been identified as risk factors for invasive *Candida* infection (ICI) by non-*albicans* *Candida* species<sup>2</sup>, a subset of *Candida* species increasing in the ICU setting<sup>3</sup>, and recent gastrointestinal surgery for ICI by *Candida albicans*<sup>2</sup>.

The subset of patients with recent intraabdominal events are at a uniquely risk for ICI<sup>4</sup> by *C. albicans*. In this context common risk factors, progressive colonization and invasion do not matter when a perforation of the hollow viscus releases *Candida* cells contained in the bowel flora within the peritoneum<sup>5</sup>. Culture rates of yeast from intraabdominal samples during intraabdominal surgery are >30% and they are associated with complicated postoperative courses<sup>6</sup>. Involvement of *Candida* is determined in around 20-30% of secondary peritonitis<sup>7</sup>, *Candida* peritonitis being a frequent and life-threatening complication in surgical critically ill patients<sup>5</sup>. ICU patients with hospital-acquired sepsis represent a group at high-risk for development of ICU-acquired candidemia<sup>8</sup>. *Candida* bloodstream infections occur at highest rate in the ICU, accounting for 33-55% of all candidemias<sup>4</sup>, and where it has been reported that 17% of ICU-acquired infections are caused by *Candida* spp<sup>9</sup>. Patients with candidemia have a higher ICU crude mortality rate than patients without candidemia (52.6% versus 20.6%), as has been reported in a study in our country<sup>10</sup>, and when complicated by septic shock, mortality can exceed 60%<sup>11,12</sup>. Mortality rates directly attributable to candidemia have been reported to be 20-31%<sup>13</sup>.

Although *C. albicans* remains the most frequent isolate of *Candida* bloodstream infections, it is documented that one-third of these infections are caused by non-*albicans* species, *Candida glabrata* and *Candida krusei* being the most common in previous studies, an important fact since they are generally non-susceptible to fluconazole<sup>8</sup>.

Echinocandins are today the most potent drugs against

*Candida* spp. (except *C. parapsilosis*) and are thereby recommended as first-line therapy in critically ill patients<sup>14</sup>. Micafungin, the last echinocandin approved in Europe, exhibits high intrinsic activity against main species of the genus *Candida*<sup>15</sup>.

The aim of this study was to describe our experience with micafungin in the treatment of ICI in critically ill patients admitted to Surgical Critical Care Units (SCCUs).

## PATIENTS AND METHODS

A multicentre observational study was carried out in 12 Spanish hospitals. A retrospective analysis was performed on prospectively acquired data recorded in medical records of all adult patients that had received 100 mg/24h of micafungin for  $\geq 72$ h during admission to Surgical Critical Care Units (SCCUs) from April 2011 to July 2013. Demographic, clinical and microbiological data, details of micafungin treatment, length of SCCU stay and of hospitalization, outcome of ICI and all-cause mortality in the SCCU or during hospitalization were recorded. The informed consent was waived due to the observational and retrospective nature of the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of each participating hospital.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)<sup>16</sup> and Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)<sup>17</sup> scores were calculated with data at admission (or within the first 24h) to the SCCU, and patients were divided by SOFA values (<7 or  $\geq 7$ ). The MELD (Model for End-stage Liver Disease) score<sup>18</sup> was calculated at initiation and at the end of micafungin treatment, and the percentage of variation was determined (final versus initial value) for each patient.

Patients were classified as with proven ICI (isolation of *Candida* from blood or sample from a sterile site or histopathological confirmation), probable ICI (host factors plus clinical criteria plus mycological evidence) or possible ICI (host factors plus clinical criteria without mycological support) following the EORTC criteria<sup>19</sup>. Use of micafungin treatment was classified as prophylaxis, anticipated therapy (colonization plus positive biomarker), empirical (severe sepsis without microbiological identification), microbiologically directed, or rescue therapy (due to failure or toxicity of previous antifungals).

Favourable outcome was defined as resolution of signs/symptoms of ICI with microbiological eradication or presumed eradication, and non-favourable outcome as absence of clinical response or adverse events leading to changes in antifungal treatment.

Comparisons between proportions were performed by the Chi-square test and the Fisher's exact test, when necessary. For quantitative variables, since data did not show normality in the Kolmogorov - Smirnov test, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, when necessary, were used. For data analysis, patients categorized as with probable ICI were pooled with those categorized as with proven ICI. Comparisons of all variables were performed comparing 1) patients with probable or proven ICI versus patients with possible ICI, 2) patients with SOFA <7 versus those with

SOFA  $\geq 7$  and 3) patients with favourable outcome versus those with non-favourable outcome of ICI. Logistic regression models (step-wise procedure) were performed using as dependent variable "non-favourable outcome of ICI" and as independent variables those showing differences ( $p \leq 0.1$ ) in bivariate analyses. Interactions and linear dependence between independent variables were previously controlled. The model showing the maximum parsimony (the lowest number of variables with no significant reduction in the value of the determination coefficient) and the highest  $R^2$  was considered. Statistical analyses were performed using SPSS v 14 programme (SPSS Inc., Chicago IL).

## RESULTS

A total of 72 patients were included, 43 presenting mycological criteria (13 with probable plus 30 with proven ICI) and 29 without it (possible ICI). A total of 40 (55.6%) patients presented SOFA values  $\geq 7$  at admission. The percentage of patients with possible, probable or proven ICI did not differ by values of SOFA at admission: 40.6%, 25.0% and 34.4%, respectively, among patients with SOFA  $< 7$ , and 40.0%, 12.5% and 47.5%, respectively, among those with SOFA  $\geq 7$ . Table 1 shows demographic data and host/ predisposing factors for ICI in global and distributing patients by ICI category or by SOFA group (SOFA  $< 7$  or  $\geq 7$ ). Among patients with SOFA  $\geq 7$ , the percentage of patients presenting hemodynamic instability or un-

dergoing dialysis was significantly higher than among patients with SOFA  $< 7$ .

Twenty-one patients had been previously treated with antifungals, 19 of them (90.5%) with fluconazole. Among these previously-treated patients, the percentage of probable or proven ICI was higher, although not statistically significant (table 1).

Table 2 shows severity of patients at admission to SCCUs and sites of infection. Most patients came from the operating room (most of them after urgent surgery), with only 2.8% patients coming from the Emergency department. The most frequent site of infection was intraabdominal (66.7% of total patients), regardless the ICI category or the SOFA group. Values of SAPS II and SOFA scores were similar in the group of patients with possible and in those with probable + proven ICI. At admission, the most frequent affected organ/system (SOFA  $> 2$ ) were the cardiovascular, respiratory and renal systems, and up to 84.7% patients presented septic shock, without differences by ICI category.

In the 43 patients with mycological criteria (probable + proven ICI), presence of *Candida* was evidenced by biopsy (one patient) or positive culture of appropriate sample (42 patients). Only one species was found in 83.3% patients and 2 species in 16.7% patients. Among the 49 *Candida* isolates, the most frequent species was *Candida albicans* (25/49, 51.0%) followed by *Candida glabrata* (13/49, 26.5%), *Candida tropicalis* (5/49,

**Table 1** Demographic data and host/predisposing factors for ICI in global and distributed by ICI category and by SOFA  $< 7$  or  $\geq 7$  at admission; n (%) except where indicated

Variables	Total (n=72)	By ICI category			By SOFA value		
		Possible (n=29)	Probable + Proven (n=43)	p	SOFA $< 7$ (n=32)	SOFA $\geq 7$ (n=40)	p
Age (mean $\pm$ SD)	66.0 $\pm$ 11.7	63.6 $\pm$ 11.5	67.7 $\pm$ 11.6	0.144	63.3 $\pm$ 11.6	68.2 $\pm$ 11.4	0.079
Males	43 (59.7)	18 (62.1)	25 (58.1)	0.739	18 (56.3)	25 (62.5)	0.591
Malignancies	25 (34.7)	13 (44.8)	12 (27.9)	0.110	13 (40.6)	12 (30.0)	0.386
Neutropenia ( $< 500/\text{mm}^3$ )	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (4.7)	0.512	0 (0.0)	2 (5.0)	0.499
Diabetes mellitus	15 (20.8)	3 (10.3)	12 (27.9)	0.084	6 (18.8)	9 (22.5)	0.697
Hemodynamic instability	59 (81.9)	23 (79.3)	36 (83.7)	0.633	21 (65.6)	38 (95.0)	0.002
Dialysis	25 (34.7)	9 (31.0)	16 (37.2)	0.540	5 (15.6)	20 (51.3)	0.002
Undergone major surgery	71 (98.6)	29 (100)	42 (97.7)	1.000	32 (100)	39 (97.5)	1.000
Central catheter	72 (100)	29 (100)	43 (100)	1.000	32 (100)	40 (100)	1.000
Parenteral nutrition	61 (84.7)	22 (75.9)	39 (90.7)	0.105	27 (84.4)	34 (85.0)	0.942
Previous treatment with							
Steroids	33 (45.8)	11 (37.9)	22 (51.2)	0.269	12 (37.5)	21 (52.5)	0.247
Immunosuppressants	6 (8.3)	2 (6.9)	4 (9.3)	1.000	3 (9.4)	3 (7.9)	1.000
Broad-spectrum antibiotics $> 7$ days	58 (80.6)	23 (79.3)	35 (81.4)	0.826	25 (78.1)	33 (82.5)	0.641
Antifungals	21 (29.2)	5 (17.2)	16 (37.2)	0.081	9 (28.1)	12 (30.0)	0.929
Median ( $P_{25}$ - $P_{75}$ ) duration (days)	14.0 (9.5-16.5)	11.0 (9.5-24.0)	14.0 (7.8-15.8)	0.901	15.0 (10.0-22.0)	12.5 (4.0-16.5)	0.310

**Table 2** Severity and site of infection in global and distributing patients by ICI category or by SOFA <7 or ≥7 at admission. Data expressed as n (%) except where indicated

Variables	Total (n=72)	By ICI category			By SOFA value		
		Possible (n=29)	Probable + Proven (n=43)	p	SOFA <7 (n=32)	SOFA ≥7 (n=40)	p
Admission from the operating room	59 (81.9)	25 (86.2)	34 (79.1)	0.645	28 (87.5)	31 (77.5)	0.273
After urgent surgery	46 (78.0)	19 (76.0)	27 (79.4)	0.754	18 (64.3)	28 (90.3)	0.016
SAPS II at admission (mean ± SD)	44.0 ± 7.7	44.2 ± 14.8	43.2 ± 14.8	0.931	34.1 ± 15.0	51.8 ± 14.3	<0.001
Affected organ/system (SOFA >2) at admission							
Respiratory	47 (65.3)	19 (65.5)	28 (65.1)	0.972	16 (50.0)	31 (77.5)	0.015
Cardiovascular	55 (76.4)	25 (86.2)	30 (69.8)	0.107	17 (53.1)	38 (95.0)	<0.001
Renal	33 (45.8)	14 (48.3)	19 (44.2)	0.733	7 (21.9)	26 (65.0)	<0.001
Liver	12 (16.7)	3 (10.3)	9 (20.9)	0.338	5 (15.6)	7 (17.5)	0.832
Coagulation	22 (30.6)	8 (27.6)	14 (32.6)	0.653	9 (28.1)	13 (32.5)	0.689
Central Nervous System	10 (13.9)	3 (10.3)	7 (16.3)	0.475	0 (0.0)	10 (25.0)	0.002
SOFA 24h after admission (mean ± SD)	17.0 ± 3.7	7.6 ± 3.2	7.7 ± 4.0	0.911	4.3 ± 1.5	10.4 ± 2.6	<0.001
Median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ) time from admission to infection (days)	9.0 (4.0-20.8)	9.0 (2.0-15.0)	11.0 (5.0-24.0)	0.085	10.0 (3.5-19.8)	9.0 (4.0-21.5)	0.991
Site of infection							
Peritonitis	40 (55.6)	18 (62.1)	22 (51.2)	0.361	14 (43.8)	26 (65.0)	0.071
Intraabdominal abscess	8 (11.1)	3 (10.3)	5 (11.6)	1.000	4 (12.5)	4 (10.0)	1.000
Others	24 (33.3)	8 (27.6)	16 (37.2)	0.396	14 (43.8)	10 (25.0)	0.093
Septic shock	61 (84.7)	24 (82.8)	37 (86.0)	0.747	22 (68.8)	39 (97.5)	0.002

10.2%), *Candida parapsilosis* (3/49, 6.1%) and *Candida krusei* (3/49, 6.1%).

Micafungin treatment was empirical in 43 (59.7%) patients, microbiologically directed in 14 (19.4%), rescue therapy in 11 (15.3%), anticipated therapy in 2 (2.8%), and prophylaxis in 2 (2.8%) patients. Micafungin was used as rescue therapy in 10 patients due to failure and in one patient because of toxicity of previous antifungals. No differences in type of treatment were found when comparing patients with SOFA <7 and those with SOFA ≥7. However, empirical treatment was significantly more frequent in the group of possible versus in probable + proven ICI (86.2% vs. 41.9%, p<0.001) and microbiologically directed treatment in probable + proven ICI (3.4% vs. 30.2%, p=0.012). Table 3 shows length of micafungin treatment, length of stay and outcome. Median duration of micafungin treatment was 11 days, with significantly longer duration in patients with probable or proven ICI than in those with possible ICI. Association of antifungals was used in 10 patients (7 with probable or proven ICI and 3 with possible ICI), without differences by SOFA group. The most frequent combination was with fluconazole (4/10, 40.0%). Micafungin was well tolerated, with only one related adverse event consisting of hyperbilirubinemia in a patient with possible ICI and SOFA ≥7.

Median length of SCCU and hospital stay were 23.5 and 47.5 days, respectively, without differences by ICI category

or SOFA group. The overall favourable response was 86.1%, without differences between study groups.

Table 4 shows significant variables in the bivariate analysis distributing patients by favourable (n=62) versus non-favourable (n=10) outcome. In addition, previous administration of broad-spectrum antibiotic, which was more frequent among patients with favourable (83.9%) than among those with non-favourable (60.0%) outcome, although non-significant, was also introduced as independent variable in the multivariate analysis since the value of p was <0.1 (p=0.095).

The multivariate analysis (R<sup>2</sup>=0.246, p<0.001) showed that non-favourable response of ICI was associated with positive variations in MELD values (greater final than initial values) (OR=15.445, 95%CI= 2.529-94.308, p=0.003) and isolation of *Candida* from blood sample (OR=11.409, 95%CI=1.843-70.634, p=0.009).

## DISCUSSION

An increase in the number of high-risk patients and surgical technique complexity has driven to the increase in *Candida*-related infections at SCCUs. Echinocandins are recommended as first-line therapy in critically ill patients<sup>14</sup>. In the present study we described the management of ICI with micafungin, the last echinocandin approved in Europe, in patients admitted to our

**Table 3** Length of treatment, length of stay and outcome, in global and distributing patients by ICI category or by SOFA <7 or ≥7 at admission. Data expressed as median (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>) except where indicated

Variables	Total (n=72)	By category			By SOFA value		
		Possible (n=29)	Probable + Proven (n=43)	p	SOFA <7 (n=32)	SOFA ≥7 (n=40)	p
Length of micafungin treatment (days)	11.0 (7.0-17.0)	8.0 (6.0-10.5)	13.0 (8.0-18.0)	0.002	10.0 (7.0-14.0)	11.0 (6.0-20.0)	0.789
MELD score value							
At initiation of micafungin treatment	13.0 (9.0-21.0)	13.0 (9.0-18.5)	13.0 (9.0-22.0)	0.388	10.0 (8.3-16.5)	17.0 (10.3-22.8)	0.031
At end of micafungin treatment	11.0 (8.0-19.5)	11.0 (8.5-19.0)	11.0 (8.0-20.0)	0.922	9.0 (8.0-14.3)	14.5 (9.0-20.0)	0.056
Length of stay in the SCCU (days)	23.5 (13.3-45.8)	23.0 (11.5-36.5)	25.0 (14.0-45.0)	0.265	25.5 (15.3-50.3)	22.5 (12.3-44.0)	0.451
Length of hospitalization	47.5 (36.5-83.5)	42.0 (36.0-79.5)	54.0 (36.0-86.0)	0.484	57.5 (39.5-94.7)	45.0 (33.0-82.8)	0.451
Outcome of ICI, n (%)							
Favourable	62 (86.1)	26 (89.7)	36 (83.7)	0.730	29 (90.6)	33 (82.5)	0.322
Recurrence	6 (8.3)	3 (10.3)	3 (7.0)	0.679	3 (9.4)	3 (7.5)	1.000
All-cause mortality in the SCCU, n (%)	22 (30.6)	9 (31.0)	13 (30.0)	0.942	7 (21.9)	15 (37.5)	0.153
In-hospital all-cause mortality, n (%)	27 (37.5)	12 (41.4)	15 (34.9)	0.577	9 (28.1)	18 (45.0)	0.142

SCCUs. From this analysis we found that among patients receiving micafungin in our SCCUs, a high percentage were patients with intraabdominal infection (66.7%), with septic shock (84.7%), and with microbiological criteria for ICI (59.7% with probable or proven ICI), with a total of 41.7% patients with proven ICI. This study population profile is in accordance with the participating hospital wards, SCCUs, where, as in our study, most patients come from the operating room after urgent surgery. Among others, the presence of severe sepsis/septic shock should alert of the possibility of *Candida* involvement in intra-abdominal infections<sup>20</sup>, since the subset of patients with recent intraabdominal events are at a uniquely risk for ICI<sup>4</sup>. In general ICUs, the reported percentage of severe sepsis/septic shock associated with ICI is 8-30%/23-38%<sup>11,21,22</sup>. In our series, in SCCUs with high number of patients with intraabdominal infections, the percentage of patients presenting septic shock was markedly higher than those reported in general ICUs.

Not all species of the genus *Candida* exhibit the same pathogenic potential and antifungal susceptibility profile. *Candida* species, frequent colonizers occasionally producing infection, are not especially invasive organisms. Nevertheless, while *C. glabrata* is always a yeast and *C. parapsilosis* may present also pseudohyphae, *C. tropicalis* and *C. albicans* may produce true hyphae with intrinsic virulence factors regulating the transition from yeast to the filamentous phenotype<sup>23,24</sup>. In this sense, lower mortality rates for *C. parapsilosis* and higher for *C. tropicalis* when compared to other species have been reported<sup>11</sup>. During the last decade, there has been a shift towards increasing prevalence of non-*albicans* *Candida* in critically ill patients<sup>25</sup>, *C. parapsilosis* (around 25% isolates) being the most frequent non-*albicans* species in ICUs in Spain<sup>26</sup>. However, in USA *C. glabrata* is the second cause of candidemia<sup>27</sup>. In the present series in Spanish SCCUs, the

most frequent non-*albicans* species were *C. glabrata* (26.5%) and *C. tropicalis* (10.2%). This is important due to the relatively low percentage of susceptibility to fluconazole in non-*albicans* *Candida*<sup>25</sup>. The recent increase in fluconazole resistance has encouraged the use of other antifungals, as echinocandins<sup>28</sup>, which are fungicidal. This, among other facts that point to the fact that there may be advantages of echinocandins over azoles<sup>29</sup>, drive to current guidelines are now recommending initial treatment with echinocandins for all critically ill patients basically in all situations<sup>4</sup>.

Coverage of *Candida* spp. in patients with high degree of intraabdominal contamination has been recommended<sup>20,30</sup>. Recent gastrointestinal surgery has been identified as risk factor for ICI by *C. albicans*<sup>2</sup>, in our study representing 51% of all isolates in relation to the high number of patients with intra-abdominal ICI. Since *Candida* infections with candidemia imply high mortality, exceeding 60% when complicated with septic shock<sup>11,12,21</sup>, and the empirical approach depending on clinical suspicion is shown to result in better outcome<sup>31</sup>, early empirical therapy is preferred and up to 70% of the antifungal therapy in the ICU is preventive/empirical<sup>32,33</sup>. Micafungin was used as empirical treatment in around 60% patients in the present study, being more frequent in possible than in probable + proven ICI cases where, as expected, microbiologically directed treatment was more frequent.

A previous multivariate analysis concluded that *C. albicans* (when compared with non-*albicans*) and inadequate antifungal therapy were associated with higher mortality rates<sup>4</sup>. In addition, each hour of delay in effective antifungal therapy during the first 6h of shock has been reported to cause a 7.6% reduction in survival<sup>34</sup>. In our study non favourable response was associated with isolation of *Candida* from blood, and all-cause in-hospital mortality was 37.5%, lower than previously



**Table 4** Variables showing differences in bivariate analysis of patients with favourable outcome versus those with non-favourable outcome.

Variables	Total (n=72)	Favourable (n=62)	Non-favourable (n=10)	p
Age (mean $\pm$ SD)	66.0 $\pm$ 11.7	65.1 $\pm$ 11.9	71.9 $\pm$ 8.6	0.046
Previous fluconazole treatment <sup>a</sup>	19/21 (90.5)	16/16 (100)	3/5 (60.0)	0.001
Isolation of <i>Candida</i> in blood culture, n (%)	40 (55.6)	31 (50.0)	9 (90.0)	0.035
Micafungin as rescue therapy due to failure of other antifungals, n (%)	10 (13.9)	6 (9.7)	4 (40.0)	0.027
Final MELD value, median (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	11.0 (8.0, 19.5)	10.5 (8.0, 16.5)	20.0 (13.0, 26.0)	0.004
% variation final MELD value with respect to initial value, median (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	0.0 (-0.27, 0.13)	-0.08 (-0.29, 0.03)	0.38 (0.02, 0.49)	<0.001

<sup>a</sup>n/patients with previous antifungal treatment (%)

reported<sup>10-12</sup>, and without significant differences between patients with SOFA <7 and  $\geq$ 7.

One major limitation of the present study is its retrospective and non-comparative design which confer to results only a descriptive value. On the other hand, the fact that all patients with ICI treated with micafungin were included in 12 SCCUs during 2 years and that most of them presented ICI with mycological criteria, septic shock and intraabdominal infection offers a valuable perspective of micafungin treatment (mostly as empirical or microbiologically directed) in this specific subset of SCCU patients.

In conclusion, the results showed high favourable response with micafungin, with isolation of *Candida* from blood associated with non-favourable response in this series including a high percentage of patients with intraabdominal ICI, with septic shock and microbiological criteria for ICI.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Other members of the MYCREA group are:

F. Martínez, E. Domenech, D. Agudelo and J.L. Salas (H. General de Alicante, Alicante), E. Agustín, B. Vázquez and D. Amulí (H. Río Hortega, Valladolid), M. Nuñez (H. Xeral de Vigo, Vigo), S. López (H. Provincial de Pontevedra, Pontevedra), P.C. Cuesta (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete), U. Bengoetxea (H. de Basurto, Bilbao), R. García (H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz), D. Díaz and P. Heredia (H. Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla), and L. Aguilar and M.J. Giménez (PRISM-AG, Madrid).

## REFERENCES

- Golan Y. Empiric anti-*Candida* therapy for patients with sepsis in the ICU: how little is too little?. *Crit Care* 2009;13:180.
- Montagna MT, Lovero G, Borghi E, Amato G, Andreoni S, Campion L, et al. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:661-74.
- Ahmadi A, Ardehali SH, Beigmohammadi MT, Hajiabdolbaghi M, Hashemian SM, Kouчек M, et al. Invasive candidiasis in intensive care unit; consensus statement from an Iranian panel of experts, July 2013. *JRSM Open* 2014;5:2042533313517689.
- León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40:808-19.
- Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: the guidelines-forgotten non-candidemic invasive candidiasis. *Intensive Care Med* 2013;39:2226-30.
- Hsu FC, Lin PC, Chi CY, Ho MW, Ho CM, Wang JH. Prognostic factors for patients with culture-positive *Candida* infection undergoing abdominal surgery. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:378-84.
- de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009;37:522-7.
- Zilberberg MD, Kothari S, Shorr AF. Cost-effectiveness of micafungin as an alternative to fluconazole empiric treatment of suspected ICU-acquired candidemia among patients with sepsis: a model simulation. *Crit Care* 2009;13:R94.
- 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;302:2323-9.
- González de Molina FJ, León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P; CAVA I Study Group. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care* 2012;16:R105.
- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014;40:839-45.
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009;35:55-62.
- Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:359-66.

14. Bruyère R, Quenot JP, Prin S, Dalle F, Vigneron C, Aho S, et al. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic *Candida* score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis* 2014;14:385.
15. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150-6.
16. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
17. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
18. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
19. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
20. Hasibeder W, Halabi M. *Candida* peritonitis. *Minerva Anestesiol* 2014;80:470-81.
21. Guzman JA, Tchokonte R, Sobel JD. Septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of shock development. *J Clin Med Res* 2011;3:65-71.
22. Gutiérrez SM, Heredia M, Gómez E, Gómez JI, Tamayo E. Candidemia in ICU patients with sepsis. *Crit Care Med* 2013;41:e385.
23. Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* 2004;12:317-24.
24. Hube B. Infection-associated genes of *Candida albicans*. *Future Microbiol* 2006;1:209-18.
25. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014;42:1423-32.
26. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1181-87.
27. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V, et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses* 2012;55:73-9.
28. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl 7):19-37.
29. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012;54:1110-22.
30. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs* 2012;72:e17-32.
31. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, Hadley S, León C, Nucci M, et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol* 2011;49:113-20.
32. Olachea-Astigarraga PM, Alvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordeñana J, López-Pueyo MJ, Seijas-Betolaza I, et al. Trends in systemic antifungal use in critically ill patients. Multi-center observational study, 2006-2010 [Article in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:435-40.
33. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francois A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med* 2012;40: 813-22.
34. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54:1739-46.

Rocío González-Soltero<sup>1</sup>  
Ana García-Cañas<sup>2</sup>  
Rosa B. Mohedano<sup>2</sup>  
Belén Mendoza-Chamizo<sup>3</sup>  
Emilia Botello<sup>3</sup>

# El papel de la reparación de roturas de doble cadena de ADN en *Escherichia coli* en la sensibilidad a quinolonas: implicaciones terapéuticas

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas Básicas. Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid.

<sup>2</sup>Departamento de Especialidades Médicas. Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid.

<sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Genética. Universidad de Extremadura, Badajoz.

## RESUMEN

**Introducción.** Las quinolonas son uno de los tipos de antibióticos cuyas tasas de resistencia se han visto incrementadas en los últimos años. A nivel molecular, bloquean a las topoisomerasas tipo II generando cortes de doble cadena (double strand breaks, DSBs) en el ADN. Se ha propuesto que estos DSBs podrían tener un doble papel, como mediadores de su efecto bactericida y también como responsables de desencadenar los mecanismos de resistencia y tolerancia a las quinolonas.

**Material y métodos.** En el presente trabajo hemos estudiado la implicación de los mecanismos de reparación de DSBs en la sensibilidad a las quinolonas: reanudación de horquillas de replicación paradas dependiente de recombinación (RFR), inducción de la respuesta SOS, reparación por síntesis translesional (TLS) y escisión de nucleótidos (NER). Para ello, en los laboratorios de la Universidad Europea de Madrid, se han analizado las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de tres quinolonas diferentes en mutantes procedentes de varias colecciones de cultivos tipo de *Escherichia coli*.

**Resultados.** Mutantes en *recA*, *recBC*, *priA* y *lexA* mostraron una disminución significativa de la CMI a todas las quinolonas. No se observaron cambios significativos en estirpes mutantes en los mecanismos de reparación por TLS y NER.

**Discusión.** Estos datos indican que, en presencia de quinolonas, los mecanismos de RFR y la inducción de la respuesta SOS estarían implicados en la aparición de mecanismos de sensibilidad a quinolonas.

**Palabras clave:** reparación del genoma; dianas terapéuticas; quinolonas; resistencia a antibióticos; sinergias

## Role of double strand DNA break repair for quinolone sensitivity in *Escherichia coli*: therapeutic implications

### ABSTRACT

**Introduction.** Quinolones are one of the types of antibiotics with higher resistance rates in the last years. At molecular level, quinolones block type II topoisomerases producing double strand breaks (DSBs). These DSBs could play a double role, as inductors of the quinolone bactericidal effects but also as mediators of the resistance and tolerance mechanisms.

**Material and methods.** In this work we have studied the molecular pathways responsible for DSBs repair in the quinolone susceptibility: the stalled replication fork reversal (recombination-dependent) (RFR), the SOS response induction, the translesional DNA synthesis (TLS) and the nucleotide excision repair mechanisms (NER). For this reason, at the European University in Madrid, we analysed the minimal inhibitory concentration (MIC) to three different quinolones in *Escherichia coli* mutant strains coming from different type culture collections.

**Results.** *recA*, *recBC*, *priA* and *lexA* mutants showed a significant reduction on the MIC values for all quinolones tested. No significant changes were observed on mutant strains for TLS and NER.

**Discussion.** These data indicate that in the presence of quinolones, RFR mechanisms and the SOS response could be involved in the quinolone susceptibility.

**Keywords:** genome repair; therapeutic targets; quinolones; antibiotic resistance; synergies

## INTRODUCCIÓN

Las quinolonas (QLs) son la tercera familia de antibióticos más consumida en España, tras los betalactámicos y los macrólidos. Su principal indicación es el tratamiento de las infecciones ocasionadas por gramnegativos. Las bacterias gramnegativas, en especial los bacilos gramnegativos, tienen capacidad para producir cuadros

Correspondencia:  
Rocío González-Soltero.  
Departamento de Ciencias Biomédicas Básicas. Universidad Europea de Madrid. C/Tajo s/n.  
28670. Villaviciosa de Odón (Madrid).  
Teléfono: 912115392.  
E-mail: mariadelrocio.gonzalez@uem.es

patológicos graves, sobre todo en el entorno intrahospitalario, ocasionando infecciones nosocomiales de difícil manejo terapéutico. La resistencia a los antimicrobianos de los bacilos gramnegativos como *E. coli* es un problema creciente, que en las últimas décadas ha sobrepasado los límites nosocomiales para también afectar a pacientes no hospitalizados<sup>1</sup>.

En los últimos años las tasas de resistencia a QLS se han incrementado considerablemente. En España, por ejemplo, la resistencia a ciprofloxacino (CIP) en aislados de *E. coli* en sangre alcanzó el 19% en 2002. Actualmente, se están describiendo cepas de enterobacterias con sensibilidad disminuida a ácido nalidixico (NAL) con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 16-32 mg/L, e incluso con resistencia de alto nivel (CMI > 32 mg/L)<sup>2</sup>. A esto se suma que pequeños aumentos de la CMI de una quinolona pueden traducirse en un impacto muy desfavorable en la eficacia terapéutica de todo el grupo farmacológico<sup>3</sup>. A día de hoy se sabe muy poco sobre las causas moleculares que llevan a estos descensos en la sensibilidad a QLS. Algunos estudios han descrito que mutaciones en genes de fenotipo mutador, muchas de ellas en genes pertenecientes a la respuesta SOS, podrían disminuir la sensibilidad a antibióticos en *Pseudomonas aeruginosa*<sup>4</sup> y en *E. coli*<sup>5,6</sup>.

Las QLS ejercen su acción bloqueando a la ADN girasa y la topoisomerasa IV, ambas topoisomerasas tipo II cuya función es relajar tensiones en el ADN. El resultado es la formación de un complejo ternario QL-ADN-topoisomerasa que bloquea la maquinaria de replicación generando DSBs<sup>5</sup>. Se ha descrito que estos DSBs actuarían como agentes inductores de varias respuestas que contribuirían a una mejora en la supervivencia de la bacteria<sup>7</sup>.

En la literatura encontramos pocos estudios que relacionen directamente la presencia de DSBs y las rutas moleculares de muerte o supervivencia celular que se ponen en marcha en su presencia. Por ejemplo, se ha descrito que en *E. coli* la presencia de DSBs daría lugar a horquillas de replicación paradas<sup>8</sup>. Estas horquillas paradas pueden ser reparadas mediante un mecanismo de reanudación denominado reversión de la horquilla de replicación. Si estas horquillas son reparadas, se produce también una restauración de la viabilidad bacteriana. La proteína RecA es la proteína central en el proceso de RFR, mediante un mecanismo similar al necesario para la recombinación homóloga bacteriana<sup>8</sup>.

Por otro lado, los DSBs son potentes inductores de la respuesta SOS. La respuesta SOS es generada por un conjunto de más de 30 genes controlados por el represor LexA y que están relacionados con un gran número de actividades como la reparación del ADN y los procesos de mutagénesis relacionados con los fenómenos de resistencia a antibióticos<sup>8-11</sup>. Otra proteína clave en la inducción de la respuesta SOS es también RecA<sup>12</sup>. En este caso RecA se une a roturas de cadena sencilla en el ADN (single strand DNA, ssDNA) e induce así la autoproteólisis de LexA, lo que lleva a la desrepresión de los genes de la respuesta SOS<sup>9</sup>. Por otro lado, estos ssDNA pueden ser citotóxicos y conducir a la muerte celular<sup>5</sup>, aunque a día de hoy no se tiene muy

claro el mecanismo de la muerte mediada por QLS<sup>13</sup>. Recientemente se ha observado *in vivo* la formación de ssDNA en células de *E. coli* previamente tratadas con NAL y que estos ssDNA podrían ser generados también a partir de DSBs. Se ha propuesto que el complejo proteico RecBCD, que presenta actividad ADN exonucleasa, sería el responsable de generar los ssDNA a partir de los DSBs producidos por las QLS, siendo probablemente los intermediarios que controlarían tanto la supervivencia como la muerte de la bacteria tras un tratamiento con QLS<sup>14,15</sup>.

Por otro lado, la inducción de la respuesta SOS pone en marcha otros mecanismos celulares como TLS y NER<sup>14,15</sup>. Se ha descrito que estos procesos podrían mediar también la reparación de los DSBs<sup>16</sup>.

Los mecanismos de resistencia bacteriana requieren normalmente la presencia de mecanismos mutagénicos, como la inducción de las polimerasas de reparación por TLS. Sin embargo, los mecanismos RFR y NER son independientes de los procesos de mutación y podrían relacionarse con los procesos de tolerancia fisiológica al antibiótico<sup>14-17</sup>.

El objetivo de este trabajo es determinar qué papel juegan estos mecanismos relacionados con la reparación de DSBs en los procesos de sensibilidad a QLS observables mediante el análisis de CMI. Para ello se ha analizado la CMI para tres QLS: NAL, CIP y norfloxacino (NOR), en mutantes de *E. coli* implicados en la reparación de DSBs.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio nueve estirpes derivadas de *Escherichia coli* K-12. El genotipo y la procedencia de estas estirpes pueden consultarse en la tabla 1. Para todas ellas se llevó a cabo un estudio de la sensibilidad a NAL, CIP y NOR mediante la determinación de la CMI utilizando el método E-test. Para el análisis y la interpretación de la prueba se siguieron las ins-

**Tabla 1** Estirpes de *E. coli* K-12 utilizadas en este trabajo

Estirpe	Genotipo	Procedencia/referencia
AB1157	<i>thr-1 araC14 leuB6(Am) Δ(gpt-proA)62 lacY1 tsx-33 glnX44(AS) galK2(Oc) hisG4(Oc) rfbC1 mgl-51 rpoS396(Am) rpsL31(strR) kdgK51 xylA5 mtl-1 argE3(Oc) thiE1 Rac-0 qsr'-0 F- λ-</i>	#Genética UEx/M Defais
MG1655	<i>rph-1 F- λ-</i>	#Genética UEx/J Zyskind
GY773	AB1157 <i>lexA3</i> (Ind-)	#Genética UEx
JC5519	AB1157 <i>recB21 recC22</i>	#Genética UEx/CGSC*
HRS2006	AB1157Δ( <i>srl-recA</i> )306::Tn10	#Genética UEx/18
RG729	MG1655 <i>priA::Kan</i>	#Genética UEx/B Michel
STL1336	AB1157 Δ( <i>araD-polB</i> ):Ω	#Genética UEx/MF Goodman
555	BW25113 <i>uvrD::Kan5</i>	colección Keio
IC2076	AB1157 <i>gyrA904/pIUC90</i> (Ap <sup>R</sup> )	#Genética UEx

#Genética UEx: colección de estirpes del Área de Genética de la Universidad de Extremadura.

\*CGSC: Coli Genetic Stock Center, Yale University (USA).

Estirpe	Función alterada	CMI media NAL (mg/L)*	CMI media CIP (mg/L)*	CMI media NOR (mg/L)*
AB1157	Silvestre	3 (2)	0,016 (2)	0,032 (2)
MG1655	Silvestre	2,5 (3)	0,012 (1)	0,032 (2)
JC5519		ND	<0,002 (1)	<0,016 (1)
RG729	REANUDACIÓN DE HORQUILLAS DE REPLICACIÓN (RFR)	0,094 (2)	<0,002(2)	<0,016(2)
HRS2006		0,75(2)	<0,002(2)	<0,016 (2)
GY773	INDUCCIÓN RESPUESTA SOS	1,5 (2)	0,003-0,004(2)	0,016 (2)
STL1336	REPARACIÓN POR TLS	2 (2)	0,016 (2)	0,032 (2)
555	REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE NUCLEÓTIDOS (NER)	4 (1)	0,008 (2)	0,016 (2)

\*entre paréntesis se indica el número de repeticiones realizadas.

ND: no determinada

trucciones del fabricante de las tiras E-test (Biomerieux). Los experimentos se llevaron a cabo entre febrero y septiembre de 2013 en los laboratorios de Ciencias Biomédicas de la Universidad Europea de Madrid.

A partir de aislados de placas de Mueller-Hinton incubadas 18 horas a 37°C, para cada estirpe se realizó una suspensión en suero salino ajustada con espectrofotómetro (Libra S4 Biochrom) a 530 nm para alcanzar una turbidez de 0,5 en escala McFarland. Con ayuda de una torunda estéril se sembró la suspensión bacteriana por toda la superficie de placas Mueller-Hinton depositando, a continuación, la tira de E-test utilizando unas pinzas estériles. Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C. La CMI se interpretó tomando la concentración de la tira E-test donde se producía la intersección con el halo de inhibición del crecimiento. El perfil de sensibilidad de cada estirpe se determinó en relación a la mostrada por su estirpe silvestre isogénica que se incluyó como control del estudio. El número de determinaciones de CMI que se realizó a cada estirpe se indica en la tabla 2. Se incluyó también como control a la estirpe IC2076, mutante *gyrA* resistente a NAL (tablas 1 y 2).

## RESULTADOS

**La sensibilidad a QLS y los mecanismos RFR.** Datos anteriores de nuestro grupo de investigación, haciendo uso de la estirpe mutante *JC5519* (*recB21 recC22*), indican que la generación de DSBs en presencia de NAL es dependiente de la actividad del complejo RecBCD<sup>8</sup>. La resolución de horquillas de replicación paradas (RFR) dependientes de RecBCD implican el establecimiento y la resolución de intermediarios de recombinación<sup>8</sup>. Este proceso requiere la proteína RecA para la formación inicial del intermediario de recombinación, así como la proteína PriA, responsable de la reanudación de la replicación una vez solucionado este intermediario<sup>8</sup>.

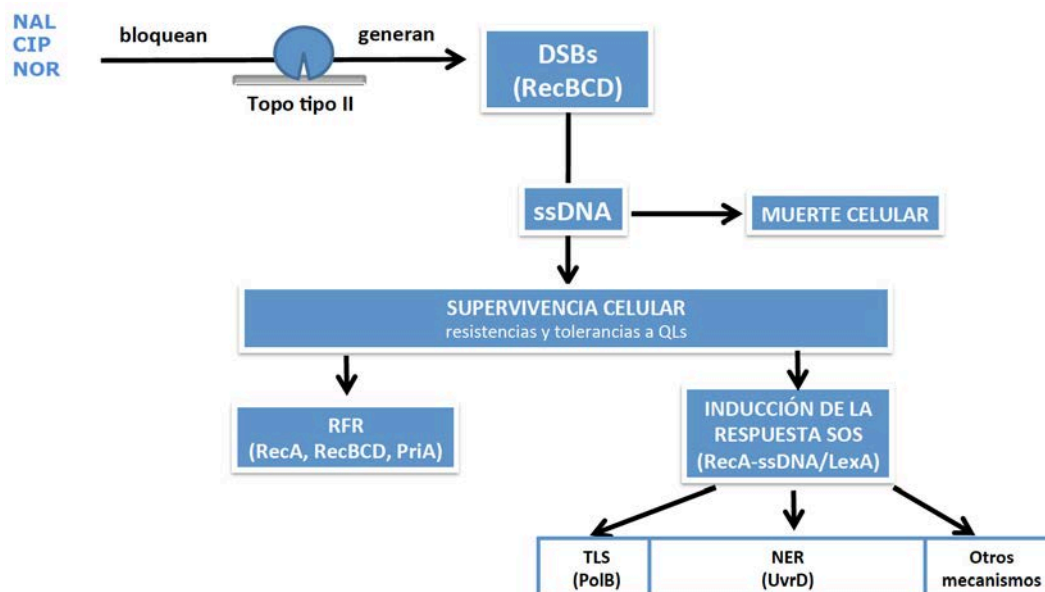
Para estudiar el papel que juega esta vía de reparación de DSBs en la sensibilidad a QLS se ha analizado la CMI a tres QLS

diferentes en las estirpes mutantes JC5519, HRS2006 y RG729, mutantes en RecBCD, RecA y PriA, respectivamente. Los resultados encontrados muestran que tanto JC5519, HRS2006 como RG729 muestran sensibilidad disminuida para las QLS empleadas (tabla 2). Estos datos indican que los procesos de RFR juegan un papel fundamental en los procesos de sensibilidad a QLS.

**Relación entre la sensibilidad a QLS y la inducción de la respuesta SOS.** Como se mencionó en la introducción, la presencia de DSBs es un agente inductor de la respuesta SOS, que a su vez pone en marcha otros mecanismos de reparación<sup>8,9,17</sup>. Para determinar el papel de la respuesta SOS en los mecanismos de sensibilidad a QLS se estudió la CMI a las tres QLS utilizadas en el estudio (NAL, CIP y NOR) en la estirpe GY773, mutante *lexA3*. Este mutante presenta una expresión nula de la respuesta SOS aunque permite la reparación mediada por recombinación<sup>19</sup>. Como puede observarse en los resultados mostrados en la tabla 2, la CMI a NAL y NOR se reduce a la mitad en este mutante al ser comparados sus valores con los de la estirpe silvestre AB1157; en el caso del CIP, la CMI se reduce más de 4 veces. Por lo tanto, los mecanismos inducidos por la respuesta SOS parecen estar relacionados con la sensibilidad a QLS.

Dado que la proteína RecA es necesaria tanto para la reparación mediada por recombinación como para la inducción de la respuesta SOS, si comparamos los resultados obtenidos en el mutante *recA306*, en el apartado anterior, con los del mutante *lexA3* y su estirpe control, AB1157, el efecto de la ausencia de RecA sobre la CMI parece ser doble, por ausencia de respuesta SOS y de reparación por recombinación.

Entre los procesos que se inducen en la respuesta SOS y que reparan DSBs se encuentran los mecanismos de reparación TLS y de reparación por escisión de nucleótidos, NER<sup>14</sup>. Se ha analizado la relación entre algunos mutantes en estos mecanismos y el comportamiento de la CMI. En el caso de la reparación TLS, se analizó la CMI en la estirpe STL1336, mu-



**Figura 1** Mecanismos moleculares generados en presencia de QLs (NAL, CIP y NOR) derivados de la presencia de DSBs y que estarían implicados en los mecanismos de muerte y supervivencia a QLs.

tante en el gen *polB*, que codifica una de las tres ADN polimerasas translesionales que tiene *E. coli*. Los resultados obtenidos muestran valores de CMI similares a los de su estirpe silvestre, AB1157 (tabla 2). Similares resultados se obtuvieron cuando se analizó la estirpe 555, mutante en el gen *uvrD* implicado en el mecanismo NER (tabla 2). Los datos encontrados indican que la presencia de estas mutaciones no estaría relacionada con los mecanismos de sensibilidad a QLs.

## DISCUSIÓN

Debido al incremento en el número de bacterias gramnegativas resistentes a QLs detectado en los últimos años en muestras clínicas de pacientes hospitalizados y comunitarios, resulta imprescindible la búsqueda de métodos que logren inhibir la capacidad de desarrollar resistencias para intentar disminuir la viabilidad de estos organismos. Para ello, urge indagar qué cambios fisiológicos sufre la bacteria cuando se expone al agente farmacológico que ayudan a sobrevivir en esas condiciones. A día de hoy, existe gran desconocimiento de los mecanismos moleculares que determinan las resistencias a antibióticos. Un mejor conocimiento de estos mecanismos probablemente mejoraría la terapéutica y evitaría algunos fenómenos de resistencia y tolerancia a antibióticos. Además, en nuestra experiencia de equipo multidisciplinar, hemos observado que con frecuencia las técnicas y el manejo de estirpes difieren entre los protocolos de investigación básica y la realidad de la práctica clínica. Por lo tanto, resulta necesaria una estandarización de métodos y protocolos para que los resultados de la investigación básica sean más fáciles de transferir a un contexto clínico. Por esta razón, en este estudio se ha plan-

teado una aproximación experimental clínica en un contexto de investigación básica.

Muchos de los fenómenos de resistencia a QLs se deben a mutaciones en los genes que codifican las enzimas del sistema SOS, alteraciones en la permeabilidad de las membranas bacterianas y del flujo activo del antibiótico desde las células bacterianas al exterior<sup>2</sup>. También se han descrito casos donde la viabilidad de la bacteria se ve alterada sin verse necesariamente acompañada de un cambio genotípico (como es el caso de la tolerancia fisiológica a antibióticos)<sup>20</sup>. Sin embargo, aún no están completamente dilucidados los mecanismos moleculares desencadenados tras la exposición a QLs.

En nuestro caso, hemos analizado el papel que juega la presencia de DSBs en la sensibilidad a QLs, considerando mecanismos de reparación que participan en la reparación de estas roturas. En la figura 1 hemos intentado simplificar estos pasos y explicar cómo conducirían al aumento de la supervivencia celular. Los DSBs generados por acción de las QLs serían convertidos en ssDNA. Estos ssDNA, facilitarían tanto los mecanismos encaminados a mantener la supervivencia bacteriana como los mecanismos de muerte celular<sup>11,12,21</sup>.

En presencia de la proteína RecA, su unión a los ssDNA pondría en marcha mecanismos de reparación del ADN. En nuestras condiciones experimentales hemos detectado que serían reparados preferiblemente por la vía RecBCD, siendo también necesaria la proteína PriA (tabla 2, estirpes JC5519, HRS2006 y RG729).

Por otro lado, la unión de RecA a ssDNA también resulta en la inducción de la respuesta SOS. La importancia de estudiar el papel de mecanismos de reparación inducidos por la

respuesta SOS, como la TLS, radica en que son mecanismos inductores de mutación que podrían desencadenar la aparición de estirpes resistentes. En referencia al papel de la reparación por TLS en la respuesta a Qs en *E. coli*, podemos decir que la ADN polimerasa II (PolB) no interviene en este mecanismo (tabla 2, estirpe STL1336). Se desconoce si otras proteínas como la ADN polimerasa IV (DinB) o la ADN polimerasa V (UmuCD<sub>2</sub>), también implicadas en mecanismos de TLS, pudieran estar implicadas en un descenso de la sensibilidad a Qs.

Respecto al papel de la helicasa UvrD, nuestros datos sugieren que mutaciones en el gen *uvrD* no conducen a un descenso significativo de las CMI (tabla 2, estirpe 555). Existen controversias en la literatura sobre si la ausencia de UvrD, implicada en la reparación NER, conduce a una pérdida de viabilidad frente a Qs. Nuestros datos coinciden con los reportados por Khodursky et al, quienes no detectan cambios significativos en la viabilidad de *E. coli* en presencia de NOR<sup>22</sup>, aunque difieren de los presentados recientemente por Theodore et al<sup>7</sup>. Una idea que apoya nuestro resultado es que mutaciones en *uvrD* no afectan a la reversibilidad de horquillas de replicación paradas en presencia de Qs y, en nuestro caso, esas horquillas y los DSBs resultantes serían preferiblemente reparados vía PriA. Dada la controversia en los resultados es necesaria una estandarización de los protocolos de determinación de las CMI con el fin de facilitar, en un futuro, la transferencia de estos datos a la práctica clínica.

Los resultados obtenidos en éste y otros estudios de investigación básica mencionados en este texto convierten a las proteínas RecBCD, PriA y LexA y, sobre todo, a RecA en buenas dianas terapéuticas para diseñar estrategias sinérgicas con Qs. Actualmente hay en marcha diferentes ensayos para la búsqueda de moléculas inhibitoras de RecBCD y RecA. En referencia a RecBCD, hay ensayos con la molécula ML328, inhibidor dual de RecBCD y AddAB (homólogo de RecBCD en grampositivos). ML328 constituye un nuevo tipo de moléculas que, probada su eficacia, constituiría un nuevo tipo de antibióticos de amplio espectro<sup>23</sup>. Recientemente se ha descubierto también un inhibidor de RecA que atenúa la respuesta SOS en *E. coli*<sup>24</sup> y la suramina, un potente y selectivo inhibidor de RecA en *Mycobacterium tuberculosis*<sup>25</sup>. Otras estrategias van dirigidas al silenciamiento de RecA mediante ARN de interferencia<sup>26</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Las autoras del estudio agradecen a Gema González-Pardo la ayuda técnica prestada. La estirpe 555, de la colección Keio, ha sido generosamente donada por el Dr. Enrique Viguera, de la Universidad de Málaga. El resto de estirpes corresponden a la colección bacteriana del Área de Genética de la Universidad de Extremadura.

## FINANCIACION

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda 12UEM2012

proporcionada por la Escuela de Doctorado e Investigación de la Universidad Europea de Madrid.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano F. Selection of antibiotic-resistant bacteria: microbiological and pharmacological factors. *Med Clin (Barc)* 2001; 117:632-6.
2. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en Gram negativos. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 2ª ed. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2003.
3. Wolfson JS, Hooper DC, Shih DJ, McHugh GL, Swartz MN. Isolation and characterization of an *Escherichia coli* strain exhibiting partial tolerance to quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:705-9.
4. Wiegand I, Marr AK, Breidenstein EB, Schurek KN, Taylor P, Hancock RE. Mutator genes giving rise to decreased antibiotic susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3810-3.
5. Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:385-92.
6. Horst JP, Wu TH, Marinus MG. *Escherichia coli* mutator genes. *Trends Microbiol* 1999; 7:29-36.
7. Theodore A, Lewis K, Vulic M. Tolerance of *Escherichia coli* to fluoroquinolone antibiotics depends on specific components of the SOS response pathway. *Genetics* 2013; 195(4):1265-76.
8. Michel B, Boubakri H, Baharoglu Z, LeMasson M, Lestini R. Recombination proteins and rescue of arrested replication forks. *DNA Repair (Amst)* 2007; 6:967-80.
9. Kelley WL. Lex marks the spot: the virulent side of SOS and a closer look at the LexA regulon. *Mol Microbiol* 2006; 62:1228-38.
10. Malik M, Hoatam G, Chavda K, Kerns RJ, Drlica K. Novel approach for comparing the abilities of quinolones to restrict the emergence of resistant mutants during quinolone exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:149-56.
11. Newmark KG, O'Reilly EK, Pohlhaus JR, Kreuzer KN. Genetic analysis of the requirements for SOS induction by nalidixic acid in *Escherichia coli*. *Gene* 2005; 356:69-76.
12. Friedberg EC, Walker GC, Siede W. DNA repair and mutagenesis. *American Society for Microbiology (ASM)*; 1995.
13. Erental A, Kalderon Z, Saada A, Smith Y, Engelberg-Kulka H. Apoptosis-like death, an extreme SOS response in *Escherichia coli*. *MBio* 2014; 5:e01426-14.
14. Kohiyama M, Contremoulins V, Baudin X. Trashing of single-stranded DNA generated during processing of arrested replication fork in *E. coli*. *J Mol Biol* 2013; 425:4837-44.
15. Boubakri H, de Septenville AL, Viguera E, Michel B. The helicases DinG, Rep and UvrD cooperate to promote replication across transcription units in vivo. *EMBO J* 2010; 29: 145-57.
16. Wolfson JS, Hooper DC, McHugh GL, Bozza MA, Swartz MN. Mutants of *Escherichia coli* K-12 exhibiting reduced killing by both

- quinolone and beta-lactam antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1938-43.
17. Dörr T, Lewis K, Vulić M. SOS response induces persistence to fluoroquinolones in *Escherichia coli*. *PLoS Genetics* 2009; 5:e1000760.
  18. González-Soltero MR. Replicación inducida por estrés térmico en cromosoma y plásmidos de *Escherichia coli*. Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura. 2007. Dirección URL: <<http://dialnet.unirioja.es/descarga/tesis/1264.pdf>>
  19. Mount DW, Low KB, Edmiston SJ. Dominant mutations (*lex*) in *Escherichia coli* K-12 which affect radiation sensitivity and frequency of ultraviolet light-induced mutations. *J Bacteriol* 1972; 112:886-93.
  20. Hansen S, Lewis K, Vulić M. Role of global regulators and nucleotide metabolism in antibiotic tolerance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2718-26.
  21. Grompone G, Ehrlich SD, Michel B. Replication restart in *gyrB* *Escherichia coli* mutants. *Mol Microbiol* 2003; 48:845-54.
  22. Khodursky AB, Cozzarelli NR. The mechanism of inhibition of topoisomerase IV by quinolone antibacterials. *J Biol Chem* 1998; 273:27668-77.
  23. Bannister TD, Nair R, Spicer T, et al. ML328: A Novel Dual Inhibitor of Bacterial AddAB and RecBCD Helicase-nuclease DNA Repair Enzymes. Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2010-2012.
  24. Sengupta S, Bandyopadhyay S. De novo design of potential RecA inhibitors using multi objective optimization. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2012; 9:1139-54.
  25. Nautiyal A, Patil KN, Muniyappa K. Suramin is a potent and selective inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* RecA protein and the SOS response: RecA as a potential target for antibacterial drug discovery. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1834-43.
  26. Sharma V, Sakai Y, Smythe KA, Yokobayashi Y. Knockdown of *recA* gene expression by artificial small RNAs in *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 430:256-9.



María Buti<sup>1</sup>  
 Alejandro Franco<sup>2</sup>  
 Isabel Carmona<sup>3</sup>  
 Juan José Sánchez-Ruano<sup>4</sup>  
 Andreu Sansó<sup>5</sup>  
 Marina Berenguer<sup>6</sup>  
 Luisa García-Buey<sup>7</sup>  
 Manuel Hernández-Guerra<sup>8</sup>  
 Rosa María Morillas<sup>9</sup>  
 Francisco Ledesma<sup>2</sup>  
 Rafael Esteban<sup>1</sup>  
 and the disHCovery Study  
 Group

## Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: disHCovery study

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Liver Unit (Barcelona, Spain).

<sup>2</sup>Janssen-Cilag S.A., Medical Department (Madrid, Spain).

<sup>3</sup>Hospital Virgen Macarena, Digestive Diseases Unit (Seville, Spain).

<sup>4</sup>Complejo Hospitalario de Toledo, Digestive Diseases Unit (Toledo, Spain).

<sup>5</sup>Hospital de Manacor, Digestive Diseases Unit (Manacor, Spain).

<sup>6</sup>Hospital Universitario La Fe, Liver Unit, (Valencia, Spain).

<sup>7</sup>Hospital Universitario La Princesa, Digestive Diseases Unit (Madrid, Spain).

<sup>8</sup>Hospital Universitario de Canarias, Digestive Diseases Unit (La Laguna, Spain).

<sup>9</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Liver Section, Department of Gastroenterology (Badalona, Spain).

### ABSTRACT

**Introduction.** To assess the clinical profile and management of patients with hepatitis C (HCV) infection in an observational study in Spanish hospitals.

**Methods.** The study included an initial cross-sectional phase (study phase I), in which investigators at 48 hospitals from 14 Spanish regions collected data from approximately 20 consecutive patients each (a total of 1,000 patients) to assess the general features of HCV-infected patients of any genotype. During the second phase (study phase II), data from 878 patients that were infected exclusively with genotype 1 HCV were assessed retrospectively. Eight pre-defined clinical profiles were established, in order to assess clinical and previous treatments characteristics.

**Results.** Among the HCV-infected individuals that were analysed during the first part, HCV genotype 1 was found to be predominant (with a prevalence of 76.6%), prevailing the subtype 1b (69.8%), with other significant groups infected by genotype 3 (12.3%) and 4 (7.4%). In the second part of the study, 44% of the HCV genotype 1-infected patients were at a F3/F4 fibrosis stage. 15.9% had never been treated, and previously unsuccessfully treated patients that were no longer receiving anti-HCV treatment accounted for 50.8% of cases. Individuals with a sustained virologic response (SVR) to previous dual therapies (based on Interferon and Ribavirin) were only 14.5% and patients under treatment during the study accounted for the remaining 18.8%. A total of 713 patients (81.2%) in the second phase were not receiving any type of therapy over the period analysed, mainly due to the anticipation of new anti-HCV drugs (41.8%), SVR achievement (17.8%) and unresponsiveness to therapies available at the time of the study (9.5%).

**Conclusions.** HCV genotype 1, predominately 1b, is the most prevalent type in Spain. Advanced fibrosis or cirrhosis is frequent in this group, mainly patients not yet cured.

**Key words:** Chronic hepatitis C, genotype 1, risk factors, epidemiological study, clinical profiles, interferon, ribavirin.

### Perfil clínico y seguimiento de los pacientes con hepatitis C crónica en hospitales españoles: Estudio disHCovery

#### RESUMEN

**Introducción.** Evaluar el perfil clínico y el manejo de los pacientes con infección por hepatitis C crónica (VHC) en un estudio observacional en hospitales españoles.

**Métodos.** El estudio incluye una fase inicial de registro transversal de datos agregados (primera fase del estudio) en la cual investigadores de 48 hospitales en 14 regiones diferentes de España recopilaron datos de aproximadamente 20 pacientes atendidos consecutivamente en consulta (un total de 1.000 pacientes) en los que se analizó, en cada uno de ellos, las características generales de la infección por VHC de cualquier genotipo. Durante la segunda fase del estudio se realizó una evaluación retrospectiva de datos procedentes de 878 pacientes exclusivamente portadores del genotipo 1 del VHC. Se establecieron ocho perfiles clínicos predefinidos con el objetivo de evaluar las características tanto clínicas como de los tratamientos previos.

**Resultados.** Entre los pacientes con infección por VHC que fueron analizados durante la primera parte del estudio, se observó que el genotipo 1 del VHC era el más frecuente (con una prevalencia del 76,6%), predominando el subtipo 1b (69,8%) seguido de los genotipo 3 (12,3%) y genotipo 4 (7,4%). En la segunda parte del estudio se observó que el 44% de los pacientes infectados por genotipo 1 del VHC presentaban un grado de fibrosis F3/F4. Un 15,9 % de los pacientes no habían sido previamente tratados y un 50,8% habían fracasado a un tratamiento previo y en ese momento no recibían ningún tra-

Correspondence:

María Buti  
 Internal Medicine and Hepatology, Hospital Vall d'Hebron and Ciberehd del Institut Carlos III,  
 Passeig de la Vall d'Hebron 119, Barcelona, 08035 Spain.  
 Fax: +34 93 427 44 95.  
 E-mail: mbuti@vhebron.net

tamiento. Un 14,5% de los pacientes habían presentado previamente respuesta viral sostenida (RVS) tras terapia con interferón y ribavirina y durante el punto de corte de estudio se encontraban bajo tratamiento el 18,8% de los pacientes en seguimiento. En la segunda fase, un total de 713 pacientes (81,2% de la población evaluada) no estaba recibiendo tratamiento, debido fundamentalmente a la previsión de llegada de nuevos fármacos (41,8%), a que ya estaban en RVS (17,8%) o a la ausencia de respuesta a las terapias disponibles en el momento del estudio (9,5%).

**Conclusiones.** El genotipo más prevalente del VHC en España es el genotipo 1, predominantemente 1b. El perfil de paciente más frecuente fue el que presentaba fibrosis avanzadas o cirrosis, principalmente en pacientes aún no curados.

## INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection is a leading cause of chronic liver disease, end-stage liver disease, and liver transplantation<sup>1</sup>. Subjects recently infected with hepatitis C virus (HCV) are usually asymptomatic, but early detection of HCV infection is crucial to prevent liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

The infection is often detected incidentally during blood donation or other routine medical examinations. A recent epidemiological study reported that from 1990 to 2005 the number of individuals with HCV-specific antibodies has increased from over 122 million to over 185 million people, representing an increase in prevalence from 2.3% to 2.8%<sup>2</sup>. In Spain, chronic infection with HCV is not only an important cause of morbidity and mortality, but it is also the primary cause of liver cirrhosis, far surpassing alcohol-related liver disease<sup>3</sup>. A study examining causes of death in 2000 obtained from the National Statistics Institute revealed that in Spain hepatitis C was the cause of 4,342 deaths, with 70% of all deaths due to HCC, and 50% of liver cirrhosis-related deaths<sup>4</sup>. Importantly, accurate diagnosis of HCV infection and early administration of antiviral therapy would substantially reduce HCV-associated mortality<sup>5</sup>. Recently, Aleman et al<sup>6</sup> demonstrated that the incidences of HCC, any liver complication, liver-related deaths, and overall death were significantly lower in patients who achieve a sustained virologic response (SVR) compared to non-SVR and untreated patients. Also, chronic HCV infection has a relevant impact on the patient's quality of life<sup>7</sup>.

The seroprevalence of HCV infection in Spain varies between 1% and 2.6%, based on data obtained from various survey studies conducted in the 1990s. Given the high chronicity rate of HCV in the general population and among high-risk groups (75%), it has been estimated that the number of people infected with HCV nationwide might vary between 480,000 and 760,000<sup>3</sup>. The full magnitude of the problem posed by chronic HCV infection is difficult to ascertain, although data from the National Epidemiological Surveillance Network (which probably underreports the prevalence) estimate that there are approximately 4,600 cases of acute hepatitis C with

clinical expression annually in Spain. A progressive decrease in the incidence of HCV infection has been observed in recent years, associated with preventive measures and recommendations to minimize transmission through parenteral and potential non-parenteral routes<sup>8</sup>.

On the other hand, there is a lack of data on the current status of patients already diagnosed with chronic hepatitis C in Spain. Some patients have been already treated, both successfully and unsuccessfully; many show a progressive, more advanced disease and additionally, immigration flows have changed the epidemiological characteristics of the disease.

Moreover, in the past years, while promising data regarding novel treatment options for hepatitis C started to reach the stage and new treatments with direct acting antivirals (DAA) were introduced, treatment strategies have changed. In some situations, an option might have been to delay current available treatments waiting for future promising more effective and better tolerated, but uncertainly available, options ("warehousing"). In other scenarios, a decision to prioritize treatments to more advanced liver disease stages, particularly F3 and F4 patients, especially in an economic recession setting, difficults a broad access to drugs in a mainly government-financed healthcare system, limiting the access to treatment of every patient in-need.

Overall, there is a lack of reliable data on the current status of HCV-diagnosed patients in Spain, specially related to the changing clinical profiles of patients followed up in the specialized clinical setting. To address this gap, we conducted a national study in two phases to determine the clinical profile, management and treatment response of HCV-infected patients who are being attended by specialists in the hospital setting.

## MATERIALS AND METHODS

**Study Design.** A nationwide, multicenter, observational, epidemiological study (named the "disHCovery" study) was designed and conducted between November 1, 2011 and May 31, 2012. The study involved two phases. The first phase was a cross-sectional analysis of the clinical features of 1,000 HCV-infected patients of any genotype (approximately 20 patients per center) followed and managed in Spanish hospitals. The second phase focused on patients infected with HCV genotype 1 (878 patients). The aim of the second phase was to compare the frequency of eight different pre-defined clinical profiles and their therapeutic management. Secondary objectives were: a) to assess differences in the outcome of patients according to different variables (age, sex, geographical site, size of the hospital, etc.), and b) to establish whether there were differences in the clinical management of patients according to the clinical profile.

The study was performed under daily practice conditions at the Hepatology outpatient clinics of 48 hospitals of the National Health Care System in 14 regions throughout Spain. The study was entirely approved by the Ethics Committee of Hos-

pital Universitari Vall d'Hebron in Barcelona, Spain. Written informed consent was obtained by all patients who participated as individuals the study.

**Participants.** In the first phase of the study, cross-sectional aggregated data were obtained from all patients that tested positive for HCV-specific antibodies and consecutively attended the outpatient clinics of participating hospitals over a period of 2 weeks (or during two outpatient clinic visit days in specific Hepatology Units). Data of 1,000 patients (approximately 20 patients per center) were recorded.

The second phase included patients aged 18 years or older that had been diagnosed with chronic HCV of genotype 1 and belonged to one of the following eight pre-defined clinical profile groups, depending on previous experience or not to an interferon [IFN]-based regimen: never treated, patients which have already achieved a sustained virologic response (SVR), patients currently under first-time-ever treatment, currently retreated for a second or following time, and the four groups currently untreated and previously non responders to an IFN and ribavirin based regimen (null responders, partial responders, patients who had experienced a virologic breakthrough, and relapsers). The exclusion criteria were: patients with acute hepatitis C, with any genotype different than genotype 1, coinfecting with human immunodeficiency virus (HIV) and/or hepatitis B virus (HBV), transplant recipients, previous or current inclusion in a clinical trial for treatment of chronic hepatitis C, treatment with drugs under compassionate use and cognitive decline leading to the inability to provide consent (according to the discretion of the specialist in charge).

**Data collection.** Data on the following variables were collected during the first phase: investigators' demographic facts, hospital characteristics, number of patients with hepatitis C followed and treated over the course of a month and percentage of patients undergoing liver biopsy and/or FibroScan. Aggregated data included number of patients, mean time from diagnosis (< 1 year, 1-5 years, 6-10 years, 11-20 years, > 20 years); age (< 20 years, 20-40 years, 41-60 years, 61-70 years, > 70 years); ethnicity; percentages of patients with detectable and undetectable HCV-RNA; frequency of the different genotypes; percentage of patients who underwent IL28B haplotype testing; fibrosis stage; status regarding liver transplantation; and patients grouped according to previous or present treatment options (never treated, currently first treatment, currently retreatment, SVR and failure to previous treatment, currently without treatment).

During the second phase, once the written informed consent was obtained, genotype 1 HCV infected patients' data were recorded at the time of a routine control (index) visit. Initially, data from the first three consecutive patients in each of the eight pre-defined clinical profile groups were collected at each centre over a period of 3 months using an electronic case report form and a web-based platform. Data were retrospectively collected from the patients' medical records or

when unavailable, during the routine index visit. The following variables were recorded: patient demographic and anthropometric data; working status; use/abuse of toxic substances; risk factors for HCV infection; comorbidities; viral load; serum levels of alanine aminotransferase (ALT); platelet count; fibrosis stage; extra-hepatic manifestations; treatment during the study period (time elapsed from the first treatment, type of treatment, duration of treatment, viral response, drug-induced severe adverse reactions, adherence [adherence rule  $\geq 80/80/80$  according to patient's record]); and data related to last treatment prior to the study (type and duration of treatment, outcome, adverse events, adherence and main reason for discontinuing treatment).

General data on the investigators and centres were also recorded, including the type of hospital (academic or community), hepatitis specialized clinic visits (yes or no), investigator's years of experience, and the frequency of patient's follow-up visits.

**Statistical analysis.** The sample size was estimated to be able to detect a pre-defined clinical profile in 8% of the study population with an accuracy of  $\pm 5$  percentage units. Assuming an alpha risk of 0.05 (type I error) for a bilateral analysis, it was estimated that a total of 125 patients should be included per group, with incomplete or missing data no higher than 10%. Therefore, a total of 1,000 patients were required (125 per each of the eight pre-defined groups). The quantitative variables are expressed as the mean and standard deviation (SD) or median, maximum, minimum and interquartile range (IQR) (25th-75th percentile). Categorical data are expressed as frequencies and percentages. The analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis tests were used to make comparisons of the mean values, and chi-squared ( $\chi^2$ ) or the Fisher's exact tests were used to make comparisons of qualitative data, according to the normal or non-normal distribution of the variables, respectively. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ . SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 17.0 was used to analyse the data.

## RESULTS

**Phase I (data on HCV-infected patients of any genotype).** A total of 48 investigators participated in the study; in one case, the data were incomplete and ultimately excluded. In terms of demographics, 66% of the investigators were men, and 70.2% had more than 15 years of practice. A total of 83% of the centres were university-affiliated hospitals, and 76.6% of the centres had specific liver units. The mean (SD) number of hepatitis C patients followed per month per investigator was 87.7 (67.1), and the mean number of patients on treatment was 32.6 (35.8). The mean frequency of follow-up visits, independently of the HCV genotype and the patient treatment experience, was every 3 months in 2.1% of cases, every 6 months in 57.4%, once a year in 31.9%, and other in 8.5%.

Forty-eight investigators provided data of between 20

**Table 1** Characteristics of patients included in the first phase of the study

Data	Percentage of patients
<b>Age, years</b>	
< 20 to 40	18.1
41 to 60	61.4
61 to > 70	20.5
<b>Race</b>	
Caucasian	97.3
Asian	1
Latin American	0.6
Black African	0.5
Other	0.7
<b>Time since diagnosis of HCV*</b>	
< 1 year	8.3 (7.9)
1-5 years	22.6 (15.4)
6-10 years	24.1 (13.6)
11-12 years	31.4 (15.6)
> 20 years	10.9 (10.7)
<b>Genotype*</b>	
G1	76.6 (12.5)
1a	28.5 (17.7)
1b	69.8 (19.1)
G2	2.7 (3.5)
G3	12.3 (9.2)
G4	7.4 (7.1)
G5	0.4 (1.3)
<b>Assessment of fibrosis (n = 962)*</b>	
FibroScan®	38.3 (32.2)
Liver biopsy	32.2 (26.9)
Serological markers	5.3 (10.8)
Not done	24.3 (27.1)
<b>Fibrosis stage*</b>	
F0	9.7 (9.8)
F1	24.3 (15.5)
F2	22.7 (14.8)
F3	16.4 (10.5)
F4	26.9 (18.0)
Detectable HCV-RNA	81.4
Assessment of IL-28B haplotype	29.3

\*Mean percentage (standard deviation).

and 30 patients each, with a total sum of 1,000 patients. The clinical characteristics of the patients are shown in table 1. Patient ages ranged between 41 and 60 years in 61.2% of cases, and 97.3% were Caucasian. In 34.1% of patients, time from diagnosis of HCV infection ranged between 11 and 20 years. Genotype 1 was the most frequent (76.6%), with subtype 1b in more than two third of cases (69.8%). Of the 962 patients in which data of the method used for the assessment of liver fibrosis was recorded, FibroScan was the most common (38.3%). Patients with advanced fibrosis/cirrhosis accounted for 44.5% of the cases. Furthermore, the most common stage of fibrosis was F4 (26.9% of patients) (figure 1).

The clinical profiles of the patients in relation to treatment are shown in figure 2. A mean of 35.5% of patients had failed to previous HCV treatment and were currently without treatment, 29.7% were treatment naïve (never treated), 16.6% were receiving treatment for the first time, 11.6% had SVR, and only 6.5% were currently on retreatment. Patients with failure to previous treatment and currently untreated were classified as null response (37.6%), partial response (16%), relapsers (33.2%), virologic breakthrough (2.2%), and not well typified/unavailable (9.5%). At the time of the study, 2.9% of patients were on the waiting list for liver transplantation and 0.8% were transplant recipients.

A significantly higher mean (SD) percentage of investigators with > 15 years of practice as compared with those with ≤ 15 years performed IL28B haplotype testing (35.8 [29.4] vs 12.1 [17.4],  $P < 0.05$ ). The results of other bivariate comparisons were not significant.

#### Phase II (data on genotype 1 HCV-infected patients).

Data of 899 patients with genotype 1 HCV infection were collected, with 21 patients (2.3%) excluded because they did not fulfil the inclusion criteria (11 patients) or because the data were incomplete (10 patients). Therefore, 878 patients qualified for the second phase analysis.

Salient clinical features are shown in table 2. The mean (SD) age of patients was 51.4 (10.7) years, 98.7% were Caucasian and 55.4% were men. The mean (SD) body mass index was 26.2 (3.9) kg/m. The most frequent risk factors for acquiring HCV infection were blood transfusion or organ transplantation (before 1990) in 24% of patients and current or past intravenous drug use in 13.4%. Of the 59 patients with extrahepatic manifestations, the most common were thyroid disease in 35.6% of cases, mixed cryoglobulinemia in 23.7%, and auto-antibodies in 16.9%.

The distribution of patients according to the eight pre-defined clinical profiles groups is shown in figure 3. Patients treated previously without achieving SVR and not receiving current anti-HCV treatment accounted for 50.8% of the cases; patients with SVR accounted for 14.5%; and treatment-naïve (never treated) patients accounted for 15.9%. Excluding patients currently under treatment for the first time (12.6%) and those currently being retreated (6.2%), the remaining 713 (81.2%) patients were currently not receiving

Table 2	Salient clinical characteristics of 878 patients with chronic genotype 1 hepatitis C included in the second phase of the study
Variables	No. patients (%)
Sex	
Male	486 (55.4)
Female	392 (44.6)
Age, years, mean (SD)	51.4 (10.7)
Ethnicity	
Caucasian	867 (98.7)
Black	5 (0.6)
Asiatic	1 (0.1)
Other	5 (0.6)
Body mass index (BMI), kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	26.2 (3.9)
Working status	
Active worker	497 (54.6)
Sick leave	44 (5.0)
Not working	355 (40.4)
Smoking habit	
Never smoker	507 (57.7)
Ex-smoker	148 (16.9)
Current smoker	223 (25.4)
Alcohol consumption	
Never alcohol use	705 (80.3)
Ex-consumer	125 (14.2)
Current consumer	48 (5.5)
Drug abuse	
Never consumed	758 (86.3)
Ex-user (intravenous/nasal routes)	111 (12.6)
Current user (intravenous/nasal routes)	9 (1.0)

Table 2	Salient clinical characteristics of 878 patients with chronic genotype 1 hepatitis C included in the second phase of the study (cont.)
Variables	No. patients (%)
Time since diagnosis, years (n = 858)	
< 1	26 (3.0)
1-5	161 (18.8)
6-10	164 (19.1)
11-20	338 (39.4)
> 20	169 (19.7)
Risk factors	
Blood transfusion or organ recipients (prior to 1990)	211 (24.0)
Intravenous drug use	118 (13.4)
Hospital admission/invasive diagnostic procedures/surgery	81 (9.2)
Tattoos/piercing	29 (3.3)
Sexual transmission	20 (2.3)
Vertical transmission	14 (1.6)
Other	44 (5.0)
Unknown	361 (41.1)
Fibrosis stage (n = 671)	
F0-F1	232 (34.6)
F2	144 (21.5)
F3-F4	295 (44)
Other clinical characteristics	
HCV-RNA log <sup>10</sup> , mean (SD)*	5.7 (1.4)
Serum ALT ≥ 45 IU/L*	504 (57.4)
Platelet count, cells/mm <sup>3</sup> , mean (SD)*	180,691.3 (74,277.8)
Presence of comorbid conditions	286 (32.6)
Extrahepatic clinical manifestations	59 (6.7)

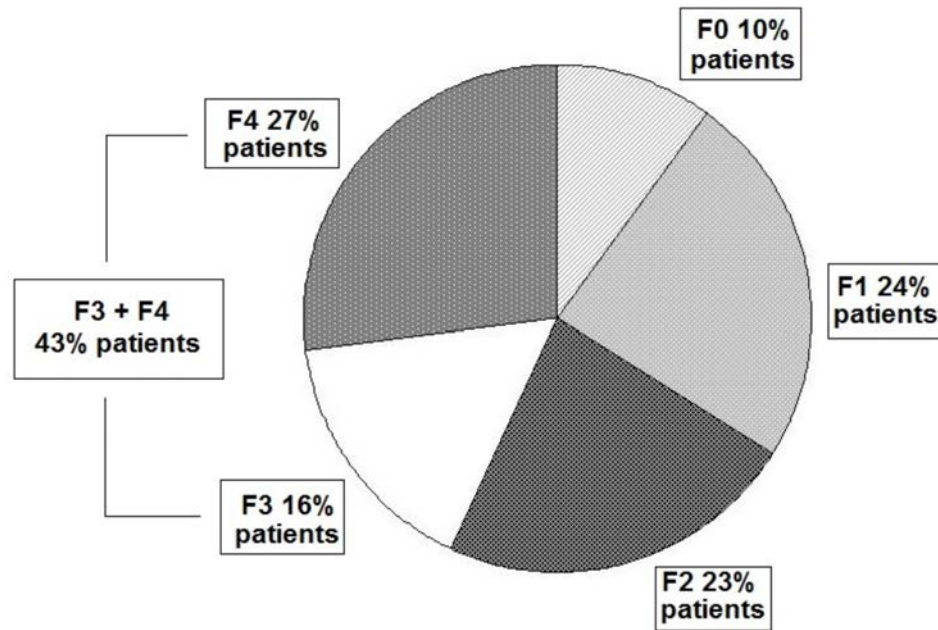
\*Last available value; data expressed as frequencies and percentages in parenthesis unless otherwise stated.

any type of therapy. Reasons for not being currently treated included waiting for new anti-HCV drugs (41.8%), previous SVR (17.8%), lack of efficacy of current regimens (9.5%), patient refusal (6.2%) and absent or mild liver damage (6.2%) (table 3).

In terms of previous treatment, 95.4% of patients had received double therapy (pegylated interferon- $\alpha$  [PEG-IFN]  $\alpha$ -2a and ribavirin in 62.5% of patients and PEG-IFN  $\alpha$ -2b and ribavirin in 37.5%). The duration of previous treatment had been 48 weeks in 85.5% of cases. An adherence rate of 90.4% was achieved (adherence rule  $\geq 80/80/80$ ) according to patient records. Treatment-related severe adverse events were recorded in 12 patients (anemia in 8, endocrine-metabolic disorders in 2, rash in 1 and neuropsychiatric disorders in 1). In terms of current treatment in 165 patients (first treatment

or retreatment), 75.8% of patients were treated with double therapy (PEG-IFN  $\alpha$ -2a and ribavirin in 79.2%, PEG-IFN  $\alpha$ -2b and ribavirin in 20.8%), in 15.8% of them the proposed duration was 72 weeks.

There were significant differences among the different clinical profiles. Patients currently undergoing treatment for the first time were younger ( $P < 0.001$ ) and showed a shorter interval since the diagnosis ( $P < 0.05$ ) as compared with the remaining groups. In addition, the distribution of fibrosis stage varied significantly among the eight pre-defined groups ( $P < 0.005$ ), with the highest percentage of patients with F0/F1 in the never-treated patients group and the highest percentage of F4 in the group of patients currently undergoing retreatment.



**Figure 1** Distribution of stages of fibrosis (n = 726).

## DISCUSSION

The current HCV treatment scenario is complex, with some recently introduced direct acting antivirals (DAA) and new promising drugs and combinations in the treatment's pipeline expected to be available soon<sup>9</sup>. Therefore, there is a vast need of data on patients' clinical profiles and previous treatment responses in order to address the need of treatment of these individuals, a great majority of whom are not yet cured or even have not yet been treated with previously available options. Specifically, there is a lack of data on different genotypes prevalence, current fibrosis stages and previous treatment responses, even in the group of patients already followed in the Hepatology Units throughout the National Health System.

Ideally, a national epidemiological study should have been developed, especially considering the high percentage of HCV-infected people who remain unaware of the infection. Due to budget and time limitations, it was decided to start with a study focused on patients already diagnosed and followed in Hepatology Units throughout Spain, presumably those patients with a more peremptory need for treatment.

The present findings demonstrate that most patients with chronic hepatitis C attended in the hospital setting in Spain, were infected with HCV genotype 1 infection (76.6%), but also significant groups are infected by genotype 3 (12.3%) and 4 (7.4%). The patients showed more frequently advanced hepatic fibrosis/cirrhosis, and failure to previous IFN and ribavirin treatment/s (with a majority of patients being null responders or relapsers after initial HCV therapy).

The subset of patients with genotype 1 HCV infection was characterized by an advanced fibrosis or cirrhosis (44%) and made mostly by currently untreated patients (treatment-naïve or with previous failure to anti-HCV therapy) waiting for new treatment options at the time of the data collection.

The high prevalence of genotype 1, particularly genotype 1b, found in our study is consistent with previously reported data in Spain. In a study of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in a Spanish liver transplant unit, the overall distribution of genotypes in 108 patients was 1b in 86.1%, 1a in 7.4%, genotype 3 in 3.7%, genotype 4 in 1.9%, and genotype 2 in 0.9%<sup>10</sup>. Also, it has been shown that among HIV/HCV coinfecting patients, those with genotype 4 the efficacy of PEG-IFN with ribavirin was significantly higher than in those with genotype 1<sup>11</sup>.

A study of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004) indicated that two separate epidemics of HCV seem to have occurred in Spain over the last 30 years. The former one involved the spread of HCV genotypes 1a and 3. The second was more recent, and involved the spread of genotype 4<sup>12</sup>. In our study, genotypes 3 (12.3%) and 4 (7.4%) were the most frequent after genotype 1. Additionally, findings of the present study should be interpreted taking into account some other limitations of the study especially those related to the retrospective design regarding incomplete data collection and the impossibility to establish causality relationships. However, the epidemiological characteristics of the study and the inclusion of a large study population of patients with hepatitis C recruited in a large number of

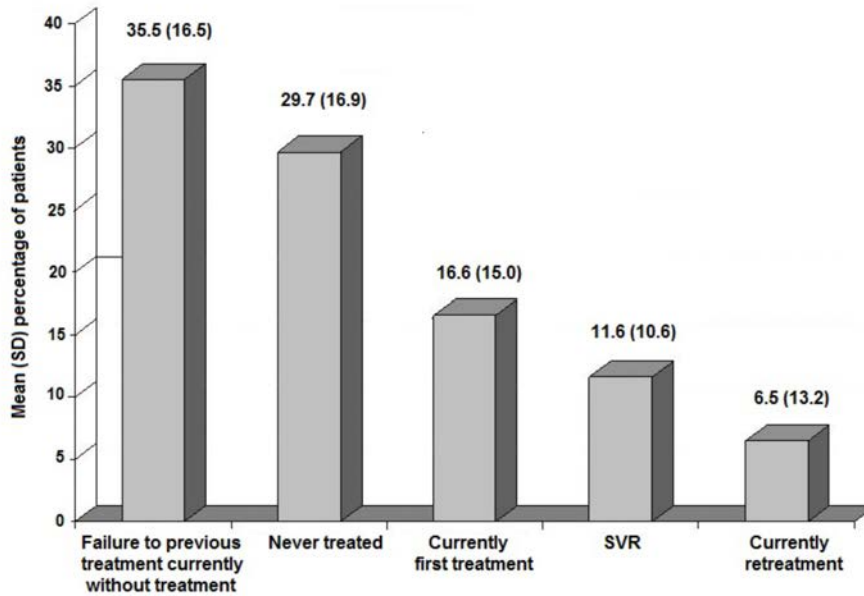


Figure 2 Distribution of mean (SD) of the percentages of patients who participated in the first phase (any genotype) of the study according to treatment.

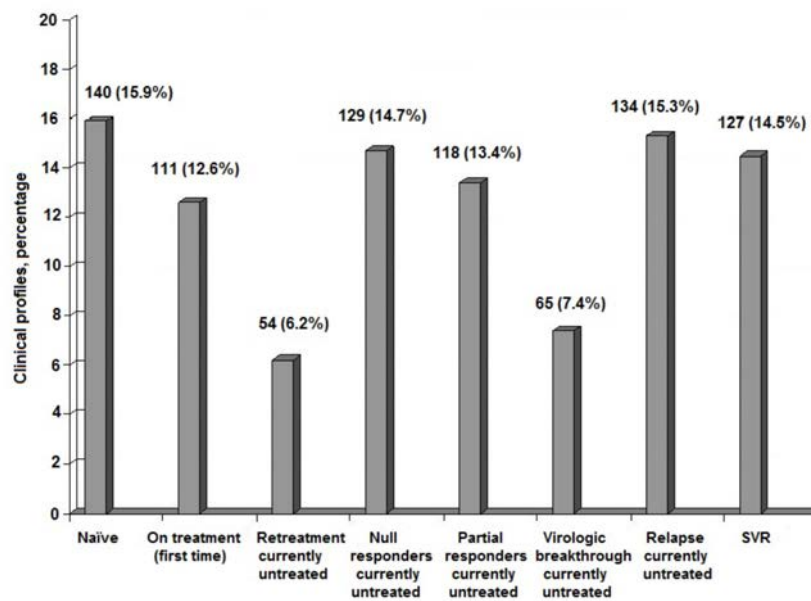


Figure 3 Number of patients and percentages of the eight pre-defined clinical profiles in patients with genotype 1 HCV infection included in the second phase of the study (HCV genotype 1 patients) (SVR: sustained virologic response).

**Table 3** Reasons for not being currently treated with HCV drugs in 713 patients

Reason	No. patients (%)
Waiting for new HCV drugs	298 (41.8)
SVR achieved	127 (17.8)
Lack of efficacy of current treatment regimens	68 (9.5)
Patient's refusal	44 (6.2)
Absence or mild liver damage (F0/F1)	44 (6.2)
Age > 65 years	29 (3.6)
Contraindication	19 (2.7)
Comorbidities	14 (2.0)
New patient (first visit)	13 (1.8)
Poor motivation/poor adherence	6 (0.8)
Normal serum aminotransferase levels	3 (0.4)
Low viral load	1 (0.1)
Miscellaneous or other	50 (7.0)

SVR: sustained virologic response.

hospitals throughout the country ensures representativeness of patients and the external validity of the study.

In summary, patients with genotype 1 (76.6%) chronic HCV, predominately 1b (69.8% out of genotype 1), seem to be the most prevalent group of HCV-infected individuals in Spain, with other significant groups infected by genotype 3 (12.3%) and 4 (7.4%). Advanced fibrosis or cirrhosis is most frequent in this patient group, which mainly includes individuals in need for treatment (never treated, with relapse or unresponsiveness to IFN-ribavirin combination treatments). The main reason for not being currently treated is to be waiting for new anti-HCV drugs and the lack of efficacy of available regimens at the time of the study.

#### Footnotes:

- Institutional Review Board statement: the disHCovery study was entirely approved by the Ethics Committee of Hospital Universitari Vall d'Hebron in Barcelona, Spain.
- Informed consent statement: written informed consent was obtained by all patients who participated as individuals the study.
- Clinical trial registration statement: The trial is not an interventional study, so following the definitions of ClinicalTrials.gov, the study does not qualify as a clinical trial for registration.
- Institutional Animal Care and Use Committee statements: The trial does not include procedures involving animals.

- Biostatistics statement: The statistical methods of this study were reviewed by a biostatistician of the CRO Dynamic Solutions.
- Conflict-of-interest statement: M Buti declares having participated as an advisory board member for Janssen, MSD and Gilead. A Franco is a Janssen employee. I Carmona, JJ Sánchez-Ruano, A Sansó, M Berenguer, L García-Buey, M Hernández-Guerra, and RM Morillas declare not having any conflict of interests. F Ledesma is a Janssen employee. R Esteban declares having participated as an advisory board member for Janssen, MSD and Gilead and Abbvie.
- Data sharing statement: No additional data are available for the study.

#### FINANCIAL SUPPORT

disHCovery study supported by Janssen – Cilag S.A.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Marta Pulido, MD, for writing and editing the manuscript, and Nature Publishing Group Iberoamericana S.L.U. for second editing which was funded by Janssen – Cilag S.A.

We also thank Silvia Vives, David Alonso and Aitor Pena for providing valuable feed-back regarding the manuscript.

Finally we express our immense gratitude to every investigator in the disHCovery study group: Aguilera, V. (H. Universitario La Fe, Valencia); Alonso, M.J. (H. La Princesa, Madrid); Alonso, S. (H. Alcorcón, Madrid); Alonso-Burgal, M. (H. General de Castellón); Andrade, R. (H. Virgen de la Victoria, Málaga); Antón, S. (H. Vall d'Hebron, Barcelona); Aparcero, R. (H. Universitario de Valme, Sevilla); Artaza, T. (H. Virgen de la Salud, Toledo); Bárcena, R. (H. Universitario Ramón y Cajal, Madrid); Barrera, P. (H. Reina Sofía de Córdoba); Berenguer, M. (H. Universitario La Fe, Valencia); Blas, J.M. (H. Lozano Blesa, Zaragoza); Buti, M. (H. Vall d'Hebron, Barcelona); Calleja, J.L. (H. Universitario Puerta de Hierro – Majadahonda, Madrid); Carmona, I. (H. Virgen de la Macarena, Sevilla); Casas, M. (H. Parc Taulí, Sabadell); Casado, M. (H. Torrecárdenas, Almería); Costan, G. (H. Reina Sofía de Córdoba); Cuaresma, M. (H. Virgen del Rocío, Sevilla); Cuenca, F. (H. Clínico San Carlos, Madrid); Dalmau, B. (H. Parc Taulí, Sabadell); Daponte, S. (H. Pontevedra); Vaquer, P. (H. Son Espases, Mallorca); Delgado, M. (C. H. A Coruña); De la Bandera, M. (H. Son Espases, Mallorca); De la Fuente, E. (H. Alcorcón, Madrid); De la Mata, M. (H. Reina Sofía de Córdoba); Devesa, M.J. (H. Clínico San Carlos, Madrid); Diago, M. (H. General Universitario de Valencia); Eraña, L.F. (H. Santiago Apóstol, Vitoria); Escudero, M. (H. Son Llatzer, Mallorca); Estevez, M. (H. de Poniente, Almería); Fernández-Bermejo, M. (H. San Pedro de Alcántara, Cáceres); Fernández, A. (H. Carlos III, Madrid); Fernández-Castroagudín, J. (Complejo Universitario Santiago de Compostela); Fernández, I. (H. Universitario 12 de Octubre, Madrid); Forns, X. (H. Clinic, Barcelona); Fraga, E. (H. Reina Sofía de Córdoba); Gallego, A. (H. Santa Creu i



Sant Pau, Barcelona); Gallego, R. (H. Universitario de Valme, Sevilla); García-Buey, M.L. (H. La Princesa, Madrid); García, I. (H. de Jerez, Cádiz); García-Samaniego, J. (H. Carlos III, Madrid); Gely, C. (H. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); Gila, A. (H. San Cecilio, Granada); González, L. (H. La Princesa, Madrid); Gómez-Alonso, M. (H. Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid); Gomez-Rubio, M. (H. Universitario de Getafe, Madrid); González, M. (H. Torrecárdenas, Almería); González, M.L. (H. Central de Asturias); Gutiérrez, ML (H. Alcorcón, Madrid); Hernández-Guerra, M. (H. General Universitario de Canarias); Hombrosos, M. (H. Josep Trueta, Girona); Jimenez, M. (H. Carlos Haya, Málaga); Jordán, T. (H. de Poniente, Almería); Jorquera, F. (H. Universitario de León); Lens, S. (H. Clinic, Barcelona); Linares, P. (H. Universitario de León); López, G. (H. Clínico San Carlos, Madrid); López-Cepero, J. (H. Jerez, Cádiz); López, C. (H. Josep Trueta, Girona); Lorente, S. (H. Lozano Blesa, Zaragoza); Manzano, M.L. (H. Universitario 12 de Octubre, Madrid); Maraver, A. (H. Infanta Elena, Huelva); Mera, J. (H. Pontevedra); Miquel, M. (H. Parc Taulí, Sabadell); Molina, C. (H. de Poniente, Almería); Molina, E. (H. Complejo Universitario Santiago de Compostela); Montero, J.L. (H. Reina Sofía de Córdoba); Montoliu, S. (H. Joan XXIII, Tarragona); Moreno, J. (H. Ramón y Cajal, Madrid); Moreno, I. (H. Virgen de la Victoria, Málaga); Morillas, R. (H. Germans Trias i Pujol, Badalona); Olcoz, J.L. (H. Universitario de León); Oliveira, A. (H. Universitario La Paz, Madrid); Palau, A. (H. General de Castellón); Pardo A. (H. Joan XXIII, Tarragona); Pascasio, J.M. (H. Virgen del Rocío, Sevilla); Pérez, J. (H. Virgen de la Macarena, Sevilla); Peláez, G. (H. Torrecárdenas, Almería); Pérez-Moreno, J. (H. Puerto Real, Cádiz); Pérez-Tristancho, M.R. (H. Infanta Elena, Huelva); Planas, R. (Germans Trias i Pujol, Badalona); Pons, J.A. (H. Virgen de la Arrixaca, Murcia); Porcel, A. (H. Torrecárdenas, Almería); Povato, A. (H. Reina Sofía de Córdoba); Primo, J. (H. de Sagunto, Valencia); Puertas-Montenegro (H. Puerto Real, Cádiz); Quer, J.C. (H. Joan XXIII, Tarragona); Rincón, D. (H. General Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Rivás, L. (H. Pontevedra); Rodríguez, M. (H. Central de Asturias); Romero, M. (H. Universitario de Valme, Sevilla); Romero, M. (H. Carlos III, Madrid); Salmerón, J. (H. San Cecilio, Granada); Sánchez, J. (H. Parc Taulí, Sabadell); Sánchez-Ruano, J.J. (H. Virgen de la Salud, Toledo); Sanso, A. (H. Manacor, Mallorca); Santamaría, G. (H. Puerto Real, Cádiz); Serra, M.A. (H. Clínico Universitario de Valencia); Serrano, T. (H. Lozano Blesa, Zaragoza); Solá, R. (H. del Mar, Barcelona); Torras, J. (H. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); Turnes, J. (H. Pontevedra); Urquijo, J.J. (H. General Universitario de Valencia); Vergara, M. (H. Parc Taulí, Sabadell); Vilella, A. (H. Son Llatzer, Mallorca); Viñolo, C. (H. de Poniente, Almería).

## REFERENCES

1. Ward J. The epidemiology of chronic hepatitis C and one-time hepatitis C virus testing of persons born during 1945 to 1965 in the United States. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 1-11.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-42.
3. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 113-7.
4. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Álvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 895-901.
5. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N. et. al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012; 143: 974-985.
6. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et. al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 230-6.
7. Foster GR. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009; 16:605-11.
8. Diago M. Hepatitis C transmission. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2007; 99: 309-324.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012. Available at: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados\\_28-02-12.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf).
10. Moreno Planas JM, Fernández Ruiz M, Portero Azorín F, Boullosa Graña E, Rubio González E, Martín Garcia S, et al. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in a Spanish liver transplant unit. *Transplant Proc* 2005; 37: 1486-7.
11. Mira JA, Rivero A, de Los Santos-Gil I, López-Cortés LF, Girón-González JA, Márquez M, et al. Hepatitis C virus genotype 4 responds better to pegylated interferon with ribavirin than genotype 1 in HIV-infected patients. *AIDS* 2012; 26: 1721-4.
12. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 20-5.

## Brief report

David Vinuesa<sup>1</sup>  
Violeta Ramos<sup>1</sup>,  
Alejandro Peña<sup>2</sup>,  
María Ruiz-Ruigómez<sup>1,3</sup>  
Jon Badiola<sup>1,3</sup>  
Leopoldo Muñoz-Medina<sup>1</sup>  
José Hernández-Quero<sup>1,3</sup>  
Jorge Parra-Ruiz<sup>1,3</sup>

# Nebulized medication is not associated with nosocomial infections. A pilot study

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio. Granada

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio. Granada

<sup>3</sup>Laboratorio de Investigación Anti Microbiana. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

## ABSTRACT

**Introduction.** Nebulized devices are commonly used in the treatment of respiratory infection, and other respiratory diseases. It has been reported nosocomial infections in cystic fibrosis patients as a result of the use of contaminated devices. However, little is known about nosocomial infections secondary to aerosolized therapy in COPD patients admitted for acute exacerbation.

**Methods.** Thirty consecutive patients (13 males) were included. All of them received aerosolized medication. Each patient used their own facemask and nebulizer cup, which were stored in the room after its use. Samples from nebulizer cups were obtained on days 0, 4 and 7. In addition, sputum samples were obtained on day 0 (prior to any nebulization) and on day 7, and cultivated in enriched media.

**Results.** Only nine nebulizer cups had positive microbiological cultures. Coagulase negative staphylococci (CoNS) were isolated in all cases. Sputum samples could be obtained in 27 patients. None grew CoNS after 7 days of aerosolized therapy. Gram-negative non-fermenting bacilli were isolated in three patients without concomitant grown in nebulizer cups.

**Conclusions.** We did not find any nosocomial infection related to aerosolize medications in COPD patients admitted for acute exacerbation.

## El empleo de nebulizaciones no se asocia con infecciones respiratorias nosocomiales. Un estudio piloto

## RESUMEN

**Introducción.** Los dispositivos para nebulizaciones se emplean frecuentemente en el tratamiento de las infecciones, y otras patologías respiratorias. Existen comunicaciones sobre infecciones nosocomiales en pacientes con fibrosis quística como resultado de la utilización de dispositivos contaminados. Sin embargo, poco se sabe acerca de las infecciones nosocomiales secundarias a la terapia en aerosol en pacientes con EPOC ingresados por exacerbación aguda.

**Métodos.** Treinta pacientes consecutivos (13 varones) fueron incluidos. Todos ellos recibieron la medicación en forma de aerosol. Cada paciente utilizó su propia máscara y cazoletas de nebulización, que se dejaron en la habitación después de su uso. Las muestras de las cazoletas de nebulización se obtuvieron en los días 0, 4 y 7. Además, se obtuvieron muestras de esputo en el día 0 (antes de cualquier nebulización) y en el día 7, cultivándose en medio enriquecido.

**Resultados.** Sólo nueve cazoletas de nebulización tuvieron algún cultivo positivo, siendo estafilococos coagulasa negativos (ECN) en todos los casos. Se obtuvieron muestras de esputo en 27 pacientes. En ningún caso se obtuvo crecimiento de ECN tras 7 días de tratamiento con aerosolterapia. Finalmente en tres pacientes se obtuvo crecimiento de un bacilo gramnegativo no fermentador en el esputo sin crecimiento en las muestras de las cazoletas de nebulización.

**Conclusiones.** En nuestro estudio no se demostró ninguna infección nosocomial relacionada con el empleo de aerosolterapia en los pacientes con EPOC ingresados por exacerbación aguda.

## INTRODUCTION

Inhaled medications are commonly used for many respiratory diseases. Acute exacerbation of COPD (AECOPD) requires many times aerosolized short-acting beta(2)-agonists every 4

Correspondence:  
Jorge Parra-Ruiz  
Servicio de Enfermedades Infecciosas - Hospital Universitario San Cecilio  
Avda Dr. Oloriz 16. 18012 Granada-Spain  
Phone: +34958023104  
Fax: +34958249079  
Email: jordi@ugr.es

to 6 hours as part of standard therapy<sup>1</sup>. Nebulized medications are used to accelerate the recovery of patients and they are thought to be safe. However there exists the possibility of nosocomial infections transmitted through nebulized drugs. Reports about nosocomial infections associated with the use of multi-dose bottles<sup>2,3</sup> prompted the centre for disease control (CDC) to elaborate recommendations to avoid these nosocomial infections<sup>4</sup>.

Without absolute adherence to these recommendations when administering inhaled medication, bronchodilator formulations are a potential source of nosocomial infection that can cause morbidity, mortality, and increased hospital costs<sup>5</sup>, especially when treating cystic fibrosis patients and because of intrinsic contamination of drugs nebulization solutions<sup>6,7</sup>. Despite this potential risk little is known regarding nosocomial infections associated to nebulized medications used in AECOPD.

The objective of this study was to evaluate whether the use of nebulized devices can be a source of respiratory infection or not in patients admitted with acute exacerbation of COPD.

## METHODS

Patients consecutively admitted in the Internal Medicine ward with the diagnosis of acute exacerbation of COPD were offered to participate in the study. All patients required nebulized short-acting beta(2)-agonists as standard therapy for AECOPD. Their physician in charge decided treatment administered and the study protocol did not include any medical intervention.

Standard nursery practice included preparation of the nebulized medication at patient's room from single-dose bottles. After its use, facemasks and nebulizers cups were left in the room.

Prior to any use, at day 0, a nebulization with the same characteristic of those used in the patients was held against a blood agar plate (BAP). Another BAP was left open during the nebulization to detect any potential environmental contamination. Samples were repeated on days 4 and 7. Sputum samples were obtained from patients on day 0, prior to any aerosolized medication and on day 7, after the nebulization.

Plates were incubated aerobically at 35°C for 24 hours. If no growth was visible at 24h, plates were incubated for another 24 hours. All colony-forming units were counted and cultured organisms were identified according to CLSI guidelines<sup>8</sup>.

The local Research Ethic Board of our Institution approved the study protocol and every patient signed an informed consent prior to any procedure.

## RESULTS

Forty patients were eligible, 2 patients declined to participate, and 8 were not included because inability to give

informed consent. Thirty patients were finally included. All received short-acting beta(2)-agonists along with other medications. There were 13 men (43%) and median age was 78 years, range 72-86 years. Patients had significant comorbidity (mean Carlson index 5, range 2-8) and 22 of them (73%) had prior admissions for AECOPD in the preceding year. According to GOLD classification<sup>9</sup>, 18 patients were stage IV COPD and 12 were stage III COPD patients. All patients but 4 received antibiotic therapy during admission.

No growth was detected on day 0 and on day 4. After 7 days, BAPs from 9 nebulizations yielded microbiological growth. Coagulase-negative *staphylococci* were the microorganism isolated in all cases. Blood agar plates left open during nebulizations did not retrieve any growth at any time point.

We were able to obtain valid sputum for microbiological culture in all patients at admission with only 6 samples being positive. Microorganisms isolated were *Pseudomonas aeruginosa* (3 patients) *Haemophilus* spp (2 patients) and *Streptococcus pneumoniae* (1 patient). After 7 days of therapy another sputum from 27 patients was sent for culture. Among samples from 27 patients, only three samples yielded bacterial growth, being *P. aeruginosa* the microorganism isolated in all cases. Notably, only one patient with prior *P. aeruginosa* isolation cleared it from sputum. There was a new patient that developed colonization with *P. aeruginosa* during hospitalization, but he had no signs of infection. No patient developed a respiratory nosocomial infection.

## DISCUSSION

In our study we were not able to find any relationship between aerosolized medication and the development of respiratory nosocomial infections in patients admitted for acute exacerbation of COPD.

Although there have been reports about nosocomial infections secondary to the use of aerosolized medication, most of them involved patients with cystic fibrosis and as a result of intrinsic contamination of albuterol bottles<sup>6,10,11</sup>. Other authors have reported cross-contamination among patients with cystic fibrosis using the same facemask and/or the same nebulizer cup as the source of nosocomial infections related to aerosolized medication, although the authors acknowledged that intrinsic contamination could not be completely ruled out<sup>12</sup>.

All these reports have in common that there was not adequate cleaning of facemasks and/or nebulizers cups; the population included, mostly cystic fibrosis patients; and the use of multi-dose bottles, being the latter another potential source of contamination<sup>5</sup>.

To the best of our knowledge, no reports of nosocomial infections in patients with AECOPD related to nebulized medication has been previously reported. COPD patients comprise a group of patients highly susceptible to infections because of frequent comorbidities and long-term use of systemic and inhaled corticosteroids<sup>13</sup> so efforts to reduce the incidence of nosocomial infections in those patients are welcome.

We were not able to establish any relationship between nebulization and nosocomial infections in our patients. After 7 days of therapy there was only growth of CoNS that had no impact on their clinical course. As previously reported<sup>14</sup>, we believe that CoNS represented skin contamination of facemasks used to deliver nebulized medication. We could rule out any significant contribution of environmental contamination with BAPs that were left open close to where facemasks were stored after every use.

In our study we used single-dose bottles that have been related to a reduction in the possibility of nosocomial infections<sup>5</sup>, but facemasks and nebulizers cups were left at patient's room without disinfection after every use. Although not according to CDC guidelines<sup>4</sup>, these practices are well extended in hospital settings. Despite these discrepancies with CDC guidelines we did not had any infection related to aerosolized medication, suggesting a low risk of microbial contamination of nebulizers cups.

We have to acknowledge some limitations of our study; first, sample size might be small, but the fact that none of our patient developed a respiratory infection related to the use of nebulizers suggests that, should they have a role in the epidemiology of nosocomial infections, it is of minimal significance and, second, we must have been unable to detect small amount of pathogenic bacteria. We decided to use Blood agar plates overcome that possibility because they allow growing of fastidious organisms that require rich media. Blood agar plates provide many nutrients and growth factors, so it is unlikely that we had missed any potentially pathogen microorganism.

Our results suggest the absence of any pathogenic role of nebulizer cups in the development of nosocomial infections in COPD patients admitted with acute exacerbation, supporting its perception as a safe practice.

## REFERENCES

1. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. Reboli AC, Koshinski R, Arias K, Marks-Austin K, Stieritz D, Stull TL. An outbreak of *Burkholderia cepacia* lower respiratory tract infection associated with contaminated albuterol nebulization solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:741-3.
3. Hamill RJ, Houston ED, Georgiou PR, et al. An outbreak of *Burkholderia* (formerly *Pseudomonas*) *cepacia* respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy. *Ann Intern Med* 1995;122:762-6.
4. Healthcare Infection Control Practices Advisory C, Centers for Disease C, Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Respir Care* 2004;49:926-39.
5. Rau JL, Restrepo RD. Nebulized bronchodilator formulations: unit-dose or multi-dose? *Respir Care* 2003;48:926-39.
6. Pegues CF, Pegues DA, Ford DS, et al. *Burkholderia cepacia* respiratory tract acquisition: epidemiology and molecular characterization of a large nosocomial outbreak. *Epidemiol Infect* 1996;116:309-17.
7. Balkhy HH, Cunningham G, Francis C, et al. A National Guard outbreak of *Burkholderia cepacia* infection and colonization secondary to intrinsic contamination of albuterol nebulization solution. *Am J Infect Control* 2005;33:182-8.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*; Approved Standard. 8th ed. Wayne, PA: CLSI. 2008.
9. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
10. Jadhav S, Sahasrabudhe T, Kalley V, Gandham N. The microbial colonization profile of respiratory devices and the significance of the role of disinfection: a blinded study. *Journal of clinical and diagnostic research. J Clin Diagn Res* 2013;7:1021-6.
11. Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1996;34:584-7.
12. Ramsey AH, Skonieczny P, Coolidge DT, Kurzynski TA, Proctor ME, Davis JP. *Burkholderia cepacia* lower respiratory tract infection associated with exposure to a respiratory therapist. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:423-6.
13. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. *Lung* 2010;188:321-9.
14. O'Malley CA, VandenBranden SL, Zheng XT, Polito AM, McColley SA. A day in the life of a nebulizer: surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respir Care* 2007;52:258-62.

María José González-Abad  
Mercedes Alonso-Sanz

# Nuevos avances metodológicos: propuesta de algoritmo para el manejo de la infección por *Clostridium difficile*

---

Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

---

## RESUMEN

**Introducción.** La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la causa más frecuente de diarrea asociada a los cuidados sanitarios y también se reconoce un papel etiológico en la diarrea de adquisición comunitaria. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la detección simultánea de GDH y toxinas A/B de *C. difficile*, seguida de PCR como test confirmatorio supuso una mejora frente a la detección única de toxinas A/B, y plantear un algoritmo más eficiente.

**Material y métodos.** Entre Junio 2012 y Enero 2013, en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, se estudiaron muestras de heces para la detección simultánea de GDH y toxinas A/B, y también para la detección única de toxinas A/B. Cuando los resultados entre GDH y toxinas A/B fueron discordantes, se seleccionó una única muestra por paciente para la detección de toxina B (tcdB) de *C. difficile* por PCR.

**Resultados.** Se estudiaron 116 muestras de 52 pacientes. Por ambos tests, 4 muestras fueron positivas y 75 negativas para la detección de *C. difficile* toxigénico. En las 37 muestras restantes se detectó *C. difficile* pero no producción de toxinas independientemente del método utilizado, salvo en un caso. De estas muestras se seleccionaron 20 para detección de toxina B (tcdB) por PCR, siendo 7 positivas.

**Discusión.** La detección simultánea de GDH y toxinas A/B seguida de PCR supuso la recuperación de casos de ICD. La detección de GDH y PCR (en muestras GDH positivas) es la combinación que ofrecería una superior relación coste/efectividad en la población atendida.

## New methodological advances: algorithm proposal for management of *Clostridium difficile* infection

### ABSTRACT

**Introduction.** *Clostridium difficile* infection (CDI) is considered the most common cause of health care-associated diarrhea and also is an etiologic agent of community diarrhea. The aim of this study was to assess the potential benefit of a test that detects glutamate dehydrogenase (GDH) antigen and *C. difficile* toxin A/B, simultaneously, followed by detection of *C. difficile* toxin B (tcdB) gene by PCR as confirmatory assay on discrepant samples, and to propose an algorithm more efficient.

**Material and Methods.** From June 2012 to January 2013 at Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, the stool samples were studied for the simultaneous detection of GDH and toxin A/B, and also for detection of toxin A/B alone. When results between GDH and toxin A/B were discordant, a single sample for patient was selected for detection of *C. difficile* toxin B (tcdB) gene.

**Results.** A total of 116 samples (52 patients) were tested. Four were positive and 75 negative for toxigenic *C. difficile* (Toxin A/B, alone or combined with GDH). *C. difficile* was detected in the remaining 37 samples but not toxin A/B, regardless of the method used, except one. Twenty of the 37 specimens were further tested for *C. difficile* toxin B (tcdB) gene and 7 were positive.

**Discussion.** The simultaneous detection of GDH and toxin A/B combined with PCR recovered undiagnosed cases of CDI. In accordance with our data, we propose a two-step algorithm: detection of GDH and PCR (in samples GDH positive). This algorithm could provide a superior cost-benefit ratio in our population.

---

Correspondencia:  
María José González-Abad  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús  
Avda. Menéndez Pelayo, 65  
28009 Madrid  
Teléfono 915035900  
E-mail: mjglezabad@yahoo.es

## INTRODUCCION

*Clostridium difficile* es la causa más frecuente de diarrea asociada a los cuidados sanitarios y hoy en día se describe, asimismo, un reconocimiento progresivo de su papel etiológico en la diarrea de adquisición comunitaria<sup>1,2</sup>. Numerosas cuestiones relacionadas con la situación y el manejo de la infección por *C. difficile* (ICD) persisten y son objeto de debate e interés creciente<sup>3,4</sup>. Recientemente Bouza et al.<sup>5</sup>, conjuntamente con el Grupo de Estudio de Infección por *Clostridium difficile* de la Sociedad Española de Quimioterapia, han elaborado un documento de opinión cuyo objetivo es complementar y potenciar las recomendaciones de diversas guías oficiales. Entre otras actuaciones, este documento apoya un diagnóstico precoz de la ICD fundamentado en la detección por enzoinmunoensayo (EIA) de glutamato deshidrogenasa (GDH) que es un antígeno específico tanto de cepas de *C. difficile* toxigénico y no toxigénico. Esta detección es empleada como test de cribado por su elevada sensibilidad seguido, cuando las muestras sean positivas para GDH, de una técnica rápida de confirmación. Esta técnica consiste en un ensayo molecular, solo o combinado con un EIA para la detección de toxinas A/B, con una sensibilidad del 85-90% y especificidad mayor del 99%. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la introducción en nuestro centro de la detección simultánea de GDH y toxinas A/B de *C. difficile*, como pruebas de cribado, seguida de PCR como test confirmatorio supuso una mejora frente al procedimiento empleado hasta el momento, consistente en la detección única de toxinas A/B, y si los resultados obtenidos podrían plantear una combinación de pruebas aun más eficiente en la población pediátrica atendida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre Junio 2012 y Enero 2013, se estudiaron 116 muestras de heces con petición de detección de toxinas de *C. difficile* correspondientes a 52 pacientes (mediana de edad: 8 años, rango de edad: 2 meses-19 años), con un predominio de enfermedades oncohematológicas de base. No se descartaron las solicitudes procedentes de pacientes menores de 2 años, en su mayoría portadores asintomáticos de *C. difficile* en heces pero en los que es rara la enfermedad, puesto que la finalidad del estudio fue una comparación metodológica y no una evaluación clínica de los resultados. Se realizaron en paralelo 2 EIA rápidos de membrana, uno de ellos combinando la detección de GDH y toxinas A/B de *C. difficile* (TechLab® *C. Diff QuiK Chek Complete*®, Alere Healthcare S.L.U.) y otro diseñado para la detección única de toxinas A/B (TechLab® *TOX A/B QuiK Chek*®, Alere Healthcare S.L.U.). Posteriormente, del grupo de muestras con resultado positivo para GDH y negativo para toxinas A/B se seleccionó una única muestra de heces por paciente para la detección de toxina B (tcdB) de *C. difficile* por PCR como prueba confirmatoria (*Portrait toxigenic C. difficile Assay*, Alere Healthcare S.L.U.).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Por ambos tests, 4 muestras fueron positivas y 75 negativas para la detección de *C. difficile* toxigénico. En las 37 muestras restantes se detectó *C. difficile* pero no producción de toxinas con independencia del método utilizado, salvo en un caso. De estas muestras se seleccionaron 20 para la detección de toxina B (tcdB) de *C. difficile* por PCR, siendo el resultado positivo en 7 de ellas (figura 1). La incorporación de la detección simultánea de GDH y toxinas A/B de *C. difficile* seguida

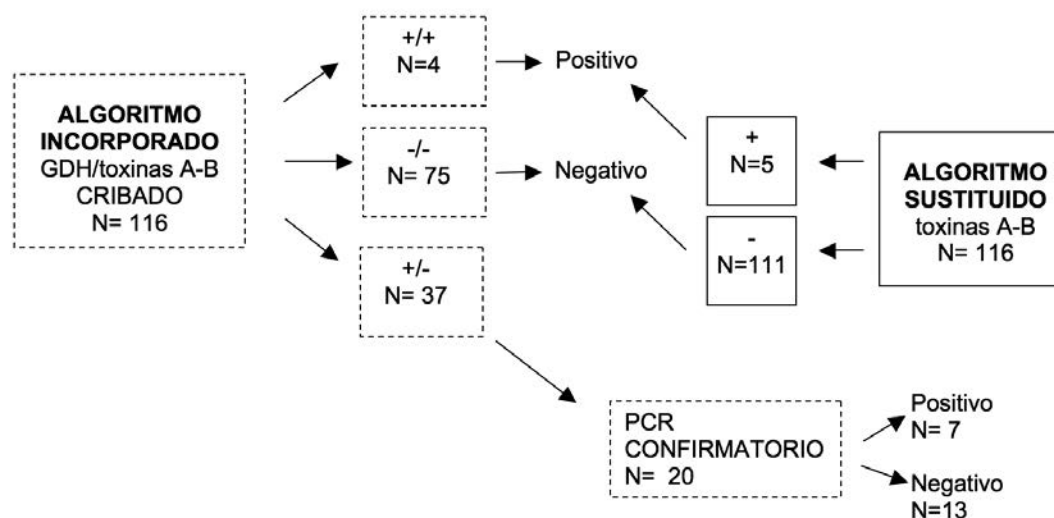


Figura 1 Comparación de algoritmos para la detección de *Clostridium difficile* toxigénico.

de PCR (muestras con resultado positivo para GDH y negativo para toxinas A/B) supuso la recuperación de episodios de gastroenteritis aguda por *C. difficile* que no se habrían detectado en el laboratorio con la detección única de toxinas A/B. Otros autores proponen algoritmos similares<sup>6</sup> pero, puesto que no hay un consenso definitivo sobre la cuestión, los resultados obtenidos permiten además de corroborar la baja sensibilidad del EIA para la detección de toxinas A/B, considerar una simplificación del esquema incorporado en nuestro centro de tal manera que dado que la mayoría de las muestras son negativas para *C. difficile* toxigénico, el cribado reduce sustancialmente el número de especímenes que requieren una evaluación por métodos más específicos. En consecuencia la detección de GDH y posteriormente la realización de PCR en aquellas muestras con resultado positivo para GDH es la combinación que, en la población atendida en nuestro centro, ofrecería una superior relación coste/efectividad. El diagnóstico microbiológico de la ICD debe constituirse por tanto como una respuesta personalizada por parte de cada institución pero orientada en todos los casos hacia la optimización de los nuevos avances surgidos en su metodología microbiológica<sup>7,8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crews JD, Koo HL, Jiang ZD, Starke JR. A hospital-based study of the clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:924-8.
2. Siller-Ruiz M, Calvo-García N, Hernández-Egido S, María-Blázquez A, de Frutos-Serna M, García-Sánchez JE. Epidemiología de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) en Salamanca. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27:122-6.
3. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31:254-263.
4. Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, et al. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem?. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E204-E13.
5. Bouza E, Marín M, Peláez T, Alcalá L, on behalf of the Study Group for *Clostridium difficile* infection of the Spanish Society for Chemotherapy. The situation and management of *Clostridium difficile* infection in Spain: an opinion document. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:261-86.
6. Orellana-Miguel MA, Alcolea-Medina A, Barrado-Blanco L, Rodríguez-Otero J, Chaves-Sánchez F. Algorithm proposal based on the C. Diff Quik Chek Complete ICT device for detecting *Clostridium difficile* infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31:97-9.
7. Wilcox MH, Planche T. What is the current role of algorithmic approaches for diagnosis of *Clostridium difficile* infection?. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4347-53.
8. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, Cumpio J, Nomura JH, Vance PH, et al. *Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. *J Clin Microbiol* 2010; 48:889-93.

## Carta al Director

Felipe Sáinz<sup>1</sup>  
María Noelia Alonso<sup>1</sup>  
José Barberán<sup>2</sup>  
Manuel Fernández-  
Domínguez  
Antonio Pérez-Piqueras<sup>1</sup>

### Aneurisma ilíaco solitario y test FTA-Abs positivo

<sup>1</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Central de la Defensa, Gómez Ulla, Madrid.

<sup>2</sup>Hospital Madrid Universitario Montepríncipe, Universidad CEU San Pablo, Madrid

Sr. Editor: la sífilis vascular ocurre en el 5-10% de los pacientes no tratados con una sífilis terciaria. Da lugar a la formación de aneurismas, la mayor parte saculares. La mitad de ellos afectan a la aorta ascendente. Presentamos una infrecuente asociación entre aneurisma ilíaco solitario y FTA-Abs (+).

Varón de 92 años, sin factores de riesgo cardiovascular. Aqueja dolor abdominal leve y anorexia de varios meses de evolución. Se le realiza ecografía abdominal detectándose como único hallazgo aneurisma ilíaco derecho de 7 cm de diámetro máximo. Un angioTC tóraco-abdomino-pélvico lo confirma. Se trata de un aneurisma de morfología sacular, dependiente de arteria iliaca primitiva derecha, próximo a bifurcación aórtica. El estudio óseo no revela patología lumbosacra. No hay signos de endocarditis infecciosa en estudio ecocardiográfico. Los hemocultivos, urocultivo y coprocultivo son negativos. Las seroaglutinaciones para *Salmonella* (S. Tiph y O; S. Paratyph A y B) negativas. La detección de antígeno neumocócico en orina negativo. En estudio serológico positividad del test FTA-Abs, con VDRL indetectable. En la punción de LCR, VDRL negativa. En la anamnesis dirigida no refiere síntomas ni tratamiento de sífilis. Al tratarse de un paciente de alto riesgo quirúrgico y que el *Treponema pallidum* no es una bacteria altamente virulenta se opta por tratamiento endovascular programado y penicilina G benzatina 2,4 MUI i.m. semanal durante 3 semanas. El seguimiento se realiza con angioTC al mes, 6, 12, 24 y 36 meses (figura 1), evidenciándose la ausencia de fugas y una disminución del calibre aneurismático, como resultado de la adecuada exclusión del aneurisma. El paciente se encuentra asintomático en la actualidad.

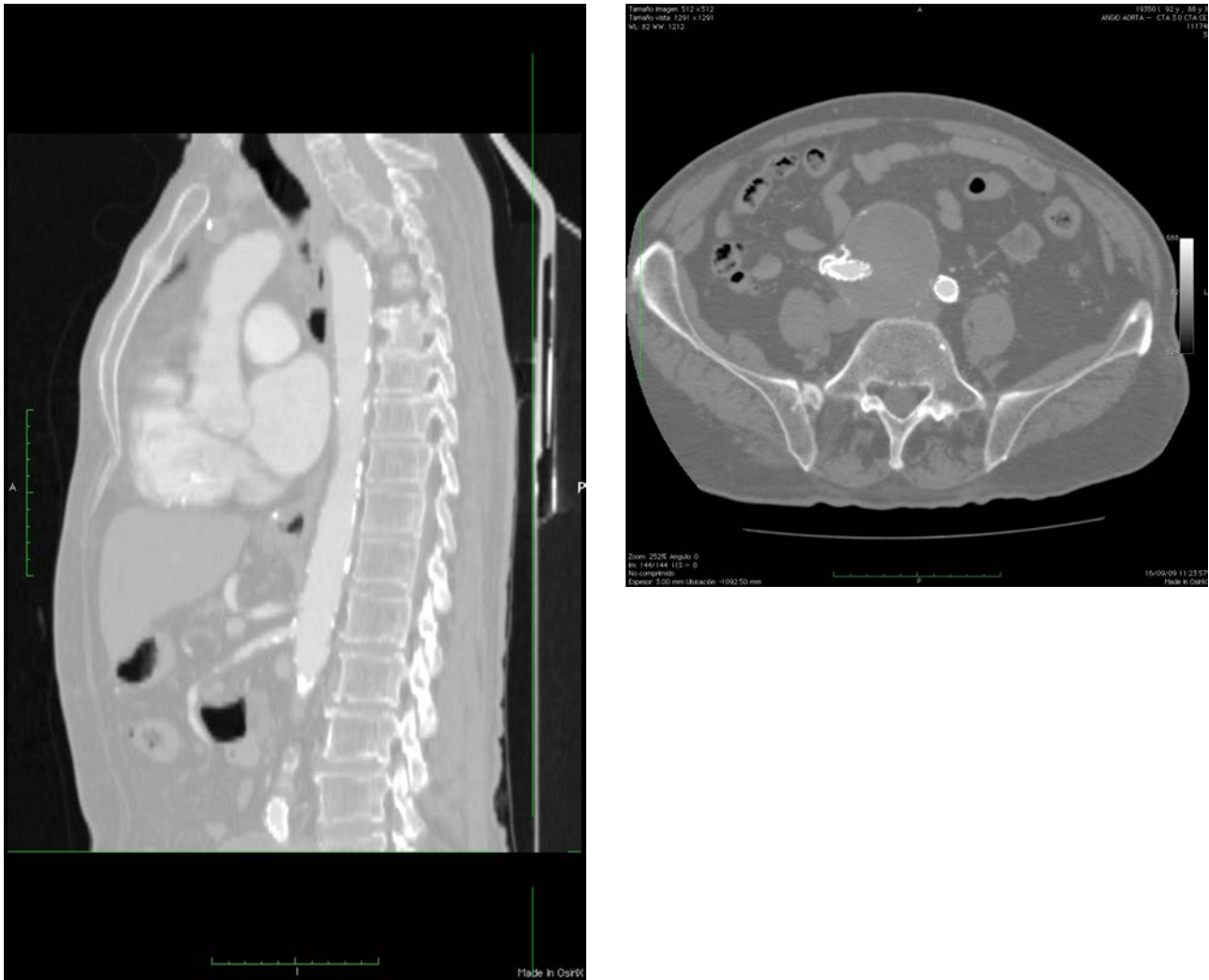
La aortitis luética fue una causa frecuente de aneurisma de aorta torácica, afectando a raíz aórtica. Hoy en día, sigue siendo una rara causa de aneurismas, sin embargo aumenta la comunicación de nuevos casos, en especial relación con la infección por VIH<sup>1,2</sup>. Suele observarse en edades comprendidas entre los

40-55 años, aunque hemos encontrado casos documentados en paciente octogenarios<sup>3</sup>. El diagnóstico puede perderse si los primeros síntomas son leves y transitorios. Se notifican también aneurismas luéticos aislados de troncos supraaórticos<sup>4</sup>. Existen casos publicados con afectación de la aorta abdominal<sup>5,6</sup>, pero la mayoría de ellos con afectación simultánea de la aorta torácica. Tan sólo hemos identificado un caso de aneurisma aislado de arteria iliaca interna sobre una cadera de Charcot<sup>7</sup>, en el probable contexto postraumático o de infección por contigüidad. La anatomía patológica de la aortitis sífilítica, que obviamente no resulta posible en nuestro caso, mostraría necrosis focal, infiltración linfocitaria y depósitos de calcio en la capa media. La fisiopatología del aneurisma luético consiste en que la espiroqueta coloniza pared arterial sana, a la que accede a través de los vasa vasorum. El paso siguiente, un proceso de aterosclerosis acelerada con formación de aneurismas<sup>8</sup>. A la inversa de lo que ocurre en la arteritis microbiana aneurismática, donde el germen asienta sobre la placa de ateroma. Por otro lado, la incidencia del aneurisma ilíaco aislado es inferior al 2% de los aneurismas de aorta abdominal. Característicamente tienen probabilidades más altas de rotura que los aneurismas aórticos. Ciertos autores<sup>9</sup> relacionan esta probabilidad con diferentes etiologías para esta entidad frente a los aneurismas de aorta que en su mayoría van a ser de origen aterosclerótico. No son pocas las ocasiones en que aneurismas aislados en localizaciones poco habituales, por ejemplo arteria femoral superficial<sup>10</sup>, son etiquetados de ateroscleróticos, a pesar de ausencia de aterosclerosis difusa, a falta de evidencia de sífilis, causa infecciosa, inmunológica, inflamatoria o trastorno del tejido conectivo.

La semiología radiológica clásica de aneurisma infeccioso presente en nuestro caso, la especificidad del test FTA-Abs (+), la rareza del aneurisma ilíaco solitario y las hipótesis sobre su especial etiología, sirven para apoyarnos en el diagnóstico de aneurisma luético ilíaco aislado.

Correspondencia:  
María Noelia Alonso Gómez  
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Central de la Defensa, Gómez Ulla,  
Madrid.  
E-mail: nelinew@hotmail.com





**Figura 1** (A) AngioTC torácico. Sagital. Aorta torácica sin signos de aortitis sífilítica (B) AngioTC pélvico. Axial. Endoprótesis bifurcada EXCLUDER® 23 x 12 x 12 excluyendo el aneurisma iliaco derecho. Se observa la morfología asimétrica del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cataño JC, Ramirez IC. Syphilitic Aortic Aneurysm in a Young HIV-Infected Man: Case Presentation. *Case Rep Infect Dis* 2011; 2011:935271
- Gowland PA, Musleh G, Koukis I, McLaughlin KE. Syphilitic aneurysm. *Int J STD AIDS*. 2010 Mar; 21:222-3
- Bossert T, Battellini R, Kotowicz V, Falk V, Gummert JF, Mohr FW. Ruptured giant syphilitic aneurysm of descending aorta in an octogenarian. *J CardSurg* 2004; 19:356-7
- Lin CM. Left subclavian artery aneurysm secondary to syphilitic arteritis presenting with a right ischemic cerebellar infarction. *Neurol India* 2009; 57: 344-6.
- Cina G, Ferrante AM, Carbone A, Tullo, Casale S, Viola G. Syphilitic aneurysm of the abdominal aorta *Eur J Dermatol* 1999; 9:399-401.
- Marconato R, Inzaghi A, Cantoni GM, Zappa M, Longo T. Syphilitic aneurysm of the abdominal aorta: report of two cases. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2:199-203.
- Boynton EL, Paley D, Gross AE, Silverstein E, Goldberg MR. False aneurysm in a Charcot hip. Report of a case. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68:462-4
- Ruiz-Grande F, Magallón-Ortín P, Jiménez-Cossío JA. Aneurismas infecciosos. En: Estevan-Solano JM. *Tratado de Aneurismas*. Ed. Uriach & Cía, SA. Barcelona; 1997
- Descottes J, Brudon JR, et al. L'anéurysm des artères iliaques, une entité anatomo-clinique? *Chirurgie*, 1990; 116:130-5
- Rigdon EE, Monajjem N. Aneurysms of the superficial femoral artery: a report of two cases and review of the literature. *J Vasc Surg* 1992; 16: 790-3.

## Carta al Director

Rubén Tato  
María José Zamora  
María Victoria Pulián  
Marta García

### Peritonitis por *Salmonella* serotipo Albany en paciente sometido a diálisis peritoneal continua ambulatoria

Servicio de Microbiología, EOXI Pontevedra-Salnés, Pontevedra.

Sr. Editor: el número de pacientes afectados de insuficiencia renal crónica que precisan de tratamiento sustitutivo en España está aumentando en los últimos años en progresión lineal, y la prevalencia en el año 2013 era de 1,122 pacientes por millón de habitantes. El 5,5% de estos pacientes inician el tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis peritoneal (DP), con una mortalidad asociada del 8,9%, según datos publicados por la Sociedad Española de Nefrología<sup>1</sup>. El catéter peritoneal es un cuerpo extraño que facilita la aparición de infecciones, tanto en el orificio de salida como en el túnel o el peritoneo, y sirve como reservorio para las bacterias. La asociación entre las infecciones del orificio de salida o del trayecto subcutáneo y la peritonitis está bien establecida. Además es una de las principales complicaciones de la DP y contribuye al fracaso de la técnica, asociándose con un aumento de la hospitalización y una mayor mortalidad<sup>2,3</sup>. A continuación se expone un caso de peritonitis por *Salmonella* serotipo Albany en paciente sometido a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

Mujer de 65 años de edad sometida a tratamiento sustitutivo de la función renal mediante DPCA, debido a una insuficiencia renal crónica terminal secundaria a poliquistosis hepatorrenal del adulto, y que presenta diversas patologías y factores de riesgo, como obesidad, diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, hiperparatiroidismo y hepatitis B. La paciente sufrió varios episodios de peritonitis por distintos patógenos (*Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus vestibularis* y *Staphylococcus epidermidis*), que se resolvieron favorablemente después de ser tratados con ceftazidima, vancomicina, o una combinación de ambos. Posteriormente presentó un episodio de diarrea acuosa, identificándose *Salmonella* serotipo Albany en una muestra de heces, que fue tratada con amoxicilina/ácido clavulánico y ciprofloxacino. Siete meses después, en una revisión rutinaria en consultas de Nefrología, se observa eritema y exudado purulento en la zona de inser-

ción del catéter de diálisis, por lo que se toma una muestra que se envía al laboratorio de Microbiología. Se siembra en los medios de cultivo habituales, y tras 24 horas de incubación a 37°C se aísla en agar MacConkey una colonia incolora de unos 2 mm de diámetro, correspondiente a un bacilo gramnegativo en la tinción de gram. La identificación del microorganismo y el estudio de la sensibilidad antibiótica se llevó a cabo mediante el sistema semiautomatizado BD Phoenix™ (Becton Dickinson Biosciences), y se confirmó mediante identificación bioquímica por API® 20 E (bioMérieux) y pruebas serológicas con antiseros polivalentes Difco™ (Becton Dickinson Biosciences). La serotipificación completa se realizó en el Centro Nacional de Microbiología, identificándose el microorganismo como *S. enterica* subespecie *enterica* serotipo Albany. El estudio de la sensibilidad antibiótica reveló que el microorganismo aislado era resistente a ampicilina, piperacilina, amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, cefuroxima, aminoglucósidos y cotrimoxazol, y sensible a cefotaxima, ceftazidima, cefepima, aztreonam, carbapenemas, fluoroquinolonas, fosfomicina y colistina. Se pautó tratamiento oral con ciprofloxacino 500 mg cada 12 h durante 15 días, y se consiguió controlar la infección en dos semanas sin ser necesaria la retirada del catéter. Un mes y medio después del aislamiento del patógeno en el orificio de diálisis, la paciente ingresa en Cirugía Vascular por isquemia crítica de miembro inferior izquierdo. Durante una sesión de DP se obtiene líquido de diálisis turbio, por lo que se inicia tratamiento empírico con vancomicina y ceftazidima. Los síntomas clínicos, las imágenes radiológicas y el recuento celular del líquido de diálisis (750 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 100% de PMN) son compatibles con infección peritoneal<sup>4</sup>, a pesar de que en el cultivo no se consiguió aislar ningún microorganismo. Los recuentos celulares de los líquidos posteriores (10,000 y 6,400 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con 80 y 98% de PMN, respectivamente) también son compatibles con el diagnóstico de peritonitis, aunque los sucesivos cultivos resultaron negativos debido al tratamiento antibiótico recibido. Dada la mala evolución de la paciente (tromboembolismo pulmonar, peritonitis, oclusión intestinal, isquemia de miembro inferior y shock séptico), se decide suspender la antibioterapia y la DP, y es trasladada a la Unidad de Cuidados Paliativos donde fallece tres días después.

Las peritonitis por *Salmonella* son muy raras en pacientes

Correspondencia:  
Rubén Tato Rodríguez  
Servicio de Microbiología, EOXI Pontevedra-Salnés,  
C/Doctor Loureiro Crespo 1, 36001 Pontevedra  
Tlf.: 986 807 086  
E-mail: ruben.tato.rodriguez@sergas.es

sometidos a DP. Solamente han sido descritos seis casos en la literatura: uno debido a *Salmonella* serotipo Hadar<sup>5</sup>, otro a *Salmonella* serotipo Typhimurium<sup>6</sup>, tres por *Salmonella* serotipo Enteritidis<sup>7-9</sup>, y un último producido por una especie de *Salmonella* sin serotipar (*Salmonella* spp)<sup>10</sup>. Los pacientes presentaron gastroenteritis aguda con diarrea acuosa previa al episodio de peritonitis, y todos ellos recibieron tratamiento antibiótico prolongado para erradicar la infección peritoneal, con o sin retirada del catéter. En nuestro caso, la paciente había sufrido una gastroenteritis por *Salmonella* serotipo Albany, no pudiendo excluir la posibilidad de que el microorganismo hubiese colonizado el intestino de forma asintomática, y la posterior infección del catéter de diálisis se debiese a la contaminación manual de la propia paciente o a la translocación bacteriana a través del tracto gastrointestinal. La infección del líquido peritoneal pudo asimismo ser consecuencia de esta colonización intestinal por *Salmonella*, dentro del contexto de gravedad de la paciente. Los cultivos del líquido peritoneal pueden permanecer negativos en más del 20% de todos los casos de peritonitis asociada a DP<sup>11</sup>.

RB Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2013; 57:e22-121.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eduardo Martín. Informe de diálisis y trasplante 2013. Grupo de Registro de Enfermos Renales (GRER) de la Sociedad Española de Nefrología. XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología; 2014 Oct 4-7; Barcelona, España. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/inforreercongsen-2014final.pdf>.
2. Fariñas MC, García-Palomo JD, Gutiérrez-Cuadra M. Infecciones asociadas a los catéteres utilizados para la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26:518-26.
3. Li PKT, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. Perit Dial Int 2010; 30:393-423.
4. Troidle L, Finkelstein F. Treatment and outcome of CPD-associated peritonitis. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006; 5:6.
5. Hirsch DJ, Jindal KK. Recurrent *Salmonella* peritonitis in a patient on CAPD. Perit Dial Int 1993; 13:163.
6. Akyurek O, Unverdi S, Gunes F, Oguz O, Akbal E, Ayli MD. An important causative factor in peritoneal dialysis catheter removal: *Salmonella typhimurium*. Perit Dial Int 2011; 31:602-3.
7. Orr KE, Wilkinson R, Gould FK. *Salmonella enteritidis* causing CAPD peritonitis. Perit Dial Int 1993; 13:164.
8. Chiu YL, Huang JW, Hsueh PR, Wu KD, Chu TS. CAPD-related peritonitis due to *Salmonella enteritidis* in a patient with SLE. Am J Kidney Dis 2005; 46:e21-3.
9. Vidal E, Marzollo A, Betto M, Murer L. Automated peritoneal dialysis-related peritonitis due to *Salmonella enteritidis* in a pediatric patient. Clin Exp Nephrol 2012; 16:342-4.
10. Carminatti M, Lacet T, Rodrigues DF, Junqueira ML, Rodrigues FC, Bastos MG, et al. *Salmonella* peritonitis in a patient on automated peritoneal dialysis. J Bras Nefrol 2012; 34:76-7.
11. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson

## Carta al Director

Juan González-Castillo<sup>1,2</sup>  
Francisco Javier Martín-  
Sánchez<sup>1,2</sup>

# La necesidad de implementar biomarcadores en las estrategias para optimizar el inicio y la duración del tratamiento antibiótico

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid  
<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital San Carlos, Madrid

Sr. Editor: hemos leído con interés el artículo publicado por Morante M et al sobre la actuación del farmacéutico en el control de la duración del tratamiento antibiótico en el ámbito hospitalario como una medida optimizadora demostrando una disminución de los DDD en un 8,9% y del gasto farmacéutico en un 40% con un porcentaje de aceptación en algo inferior a 2 de cada 3 casos<sup>1</sup>.

En este sentido, y teniendo en cuenta la limitada evidencia acerca de la duración del tratamiento antibiótico, nos gustaría apuntar que dicha estrategia está fundamentada en los tiempos máximos de duración del tratamiento establecido por un consenso de expertos en dicho centro y sin considerar los factores individuales de cada paciente hasta sobrepasar dicho límite arbitrariamente establecido ni disponer de un biomarcador de eficacia cada vez más demostrada como la procalcitonina (PCT) para guiar el inicio y la duración del tratamiento antibiótico<sup>2-4</sup>.

La PCT es un precursor de la calcitonina que se eleva ante el estímulo antigénico de una bacteria y que ha mostrado ser más específica que la proteína C reactiva, los leucocitos o el lactato para la diferenciación de la etiología bacteriana de la virica o del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso<sup>2-4</sup>. Estudios previos han mostrado, sin riesgo para el paciente, una reducción significativa en la prescripción de antibiótico si esta se realiza guiada por la determinación de PCT<sup>2,3</sup>. Esta estrategia sería especialmente útil en enfermedades crónicas con frecuentes episodios de reagudización como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardíaca o la artrosis<sup>5-7</sup>. El estudio PRORATA realizado en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos contemplaba el inicio e incluso la suspensión tratamiento antibiótico en función de los valores de la PCT demostrando que el tratamiento guiado por PCT reducía el número de días en los que los pacientes recibían tratamiento antibiótico<sup>4</sup>.

Por otro lado, cada vez existe una mayor tendencia a disminuir el tiempo de exposición al tratamiento antibiótico ya que se ha observado que ciclos cortos de antibióticos pueden ser suficientes para la curación del proceso infeccioso en determinados modelos de infección. Por ejemplo, en pacientes adultos no inmunodeprimidos, sin factores de riesgo de mala evolución y con buen control del foco, si fuera necesario, la duración del tratamiento antibiótico suele ser suficiente con 3 a 5 días en la infección intraabdominal y con 7 días o menos en la neumonía adquirida en la comunidad<sup>8,9</sup>.

Teniendo en cuenta lo anteriormente escrito y como conclusión, nos gustaría destacar la necesidad de establecer una recomendaciones universales sobre la duración del tiempo antibiótico, y que incluyan el uso de biomarcadores, como la procalcitonina, que son fácilmente disponibles y que ayudaría a establecer el tiempo de duración del tratamiento antibiótico individualizado en cada paciente en función del modelo de infección. Dicha estrategia permitiría minimizar los aspectos subjetivos y complejos a la hora de la aplicabilidad de las recomendaciones de los expertos y quizá una reducción aún mayor de la exposición a antibióticos de los pacientes<sup>10</sup>. Además son necesarios futuros estudios que determinen si dicha estrategia limitaría el incremento progresivo de las tasas de resistencias a antimicrobianos que se observan en la última década, disminuiría los costes derivados del propio proceso infecciosos y mejoraría la adherencia y la tolerancia del paciente al tratamiento.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morante M, Matoses-Chirivella C, Rodríguez-Lucena FJ, Del Moral JM, Ruiz-García M, Navarro-Ruiz A. Pharmaceutical intervention in duration of antimicrobial treatment at hospital ambit. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27: 159-69.
2. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomi-

Correspondencia:  
Juan González del Castillo  
Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos.  
Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.  
Tfno.: (34) 91.330.37.50  
Fax: (34) 91.330.35.69  
E-mail: jgonzalezcast@gmail.com

zed, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131:9-19.

3. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93.
4. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463-74.
5. Torres Pérez LF, Morales Asencio JM, Jiménez Garrido M, Copé Luengo G, Sánchez Gavira S, Gómez Rodríguez JM. Impacto del autocuidado y manejo terapéutico en la utilización de los recursos sanitarios urgentes por pacientes crónicos: estudio de cohortes. *Emergencias* 2013; 25:353-60.
6. Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25:368-78.
7. Guillén Astete CA, García Montes N, Boteanu AL. Utilidad de la determinación de la procalcitonina en sangre periférica en el diagnóstico diferencial de la artritis infecciosa y microcristalina. *Emergencias* 2013; 25:323.
8. Basoli A, Chirletti P, Cirino E, D'Ovidio NG, Doglietto GB, Giglio D, et al; Italian Study Group. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs 5 days in community-acquired intraabdominal infection. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:592-600.
9. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120:783-90.
10. González Del Castillo J, Nuñez Orantos MJ. Aplicabilidad de las guías a la práctica clínica diaria. *Emergencias* 2013; 25:514-5.

## Actuación farmacéutica en el control de la duración del tratamiento con antimicrobianos en el ámbito hospitalario - Respuesta de los autores

María Morante<sup>1</sup>

Carmen Matoses-Chirivella<sup>1</sup>

Francisco José Rodríguez-Lucena<sup>1</sup>

José Manuel del Moral<sup>1</sup>

Montserrat Ruiz-García<sup>2</sup>

Andrés Navarro-Ruiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche (Alicante).

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche (Alicante).

Correspondencia:

María Morante Hernández

Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital IMED Elche.

Hospital IMED Elche.

Calle Max Plank, s/n, Elche Parque Empresarial. 03202 Elche (Alicante). España

Tfno: 966 91 51 55

E-mail: maria.morante@uv.es

Sr. Editor: leída la carta escrita por González del Castillo J y Martín-Sánchez FJ en referencia a nuestro artículo, nos gustaría puntualizar lo siguiente: tal como se indica en el algoritmo de trabajo expuesto y se describe también en el apartado de material y métodos<sup>1</sup>, los tiempos máximos de duración del tratamiento antibiótico establecidos en base a la bibliografía fueron empleados como un sistema de alerta para la detección de pacientes susceptibles de intervención<sup>2</sup>. Una vez seleccionados, siempre se consideraron los factores individuales de cada paciente y la evolución de los biomarcadores disponibles<sup>3</sup> en la toma de decisiones. En nuestro centro se realiza la determinación cuantitativa de la Procalcitonina (PCT) desde mayo del año 2010, coincidiendo con el final de nuestro estudio, y en ese momento se indicaba únicamente en sospecha de cuadro séptico, neumonía y niños o inmunodeprimidos con pico febril de origen desconocido. Por último, coincidimos con los autores sobre los beneficios mostrados por la determinación de PCT y la necesidad de recomendaciones universales sobre la duración del tratamiento antibiótico, citando como ejemplo las obtenidas en la revisión publicada por Schuetz P et al<sup>4</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Morante M, Matoses-Chirivella C, Rodríguez-Lucena FJ, Del Moral JM, Ruiz-García M, Navarro-Ruiz A. Pharmaceutical intervention in duration of antimicrobial treatment at hospital amb. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27: 159-69.

2. Rodríguez Baño J, Paño Pardo JR, Álvarez Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp* 2012; 36: 33.e1-33.e30.
3. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011; 139:1410-8.
4. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011; 171:1322-31.

## Carta al Director

Alberto Pérez-Rubio  
José M<sup>o</sup> Eiros-Bouza  
María Rosario Bachiller

### Respuesta a "Evolución de la cobertura de serotipos para las actuales vacunas antineumocócicas"

Hospital Clínico Universitario. Valladolid, Spain

Sr. Editor: hemos leído con interés el trabajo de Ochoa-Gondar et al<sup>1</sup>, que describe y analiza la distribución de los distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en una zona de Cataluña, así como la estimación potencial de cobertura con las actuales vacunas disponibles. Al hilo de sus reflexiones, y en el escenario actual de introducción de la vacuna neumocócica conjugada en el calendario vacunal infantil<sup>2</sup>, junto con las recomendaciones de vacunación sistemática del adulto frente a neumococo con vacuna polisacárida<sup>3</sup>, las vigentes recomendaciones de vacunación a determinados grupos de riesgo con vacuna conjugada<sup>4</sup>, así como su potencial utilización en la prevención de cuadros neumónicos<sup>5</sup>, presentamos una actualización de los datos en nuestra comunidad autónoma, así como los cambios observados en la incidencia y distribución de serotipos, tanto en población infantil como adulta, en el periodo 2007-2013.

En España el seguimiento de la ENI está basado en informes del sistema de información microbiológica, integrando información de 51 laboratorios de 11 CCAA y de programas específicos de vigilancia desarrollados por las CCAA, que evidencian diferencias importantes en sus tasas de incidencia.

En Castilla y León la ENI es una Enfermedad de Declaración Obligatoria desde el año 2007<sup>6</sup> con una mejora continua en la identificación de los serotipos de los casos declarados, alcanzado en el 2013 un 92% de los mismos<sup>7</sup>.

Los serotipos más frecuentes encontrados en 2013 han sido el 3 y 19A (19,6% y 15,2%), seguidos del 22F y el 8 (6,5% cada uno). De los 4 casos identificados en menores de 5 años se ha aislado serotipo 3, 6A, 10A y 22F. En los casos declarados en población mayor de 60 años se ha identificado principalmente 3 (21,9%) y 19A (20,3%), y en el grupo de 6 a 59 años, con una distribución más homogénea, los serotipos 3 y 8 (13% cada uno) y 1, 6C, 15A, y 23 F (8,6% cada uno). Los serotipos identificados en los casos que fallecieron fueron el 3, 8 y 9V<sup>7</sup>.

Se ha observado un descenso progresivo de los serotipos vacunales (incluidos en las vacunas conjugadas) a partir del 2009 hasta el 2013 y de forma llamativa en niños menores de 5 años. Mientras que se ha producido un aumento de los serotipos no vacunales desde el 2007 hasta el 2011, documentándose un ligero descenso en 2012 y 2013 en el total de la población. En los menores de 5 años en los últimos años no se ha observado un incremento en los serotipos no vacunales. La proporción de casos con serotipo incluido en la vacuna VCN10 es del 11% (no se ha aislado serotipos incluidos en la VCN10 en niños menores de 5 años), en la VCN13 del 48,3% (50% en los menores de 5 años y del 61% en mayores de 60 años) y en la VNP23 del 75,8% (78,1% en los mayores de 60 años). En porcentaje de casos por serotipos incluidos en las vacunas antineumocócicas conjugadas ha ido disminuyendo en los últimos años<sup>7</sup>.

Ante las tendencias presentadas parece indispensable una vigilancia epidemiológica continua y de calidad de las ENI, con una recogida sistemática de los datos, tanto clínico-epidemiológicos, como vacunales y microbiológicos, para poder valorar adecuadamente la evolución de la incidencia de la enfermedad y el impacto y/o efectividad de la vacunación en los grupos recomendados. La reciente inclusión de la ENI como enfermedad de declaración obligatoria<sup>8</sup> redundará en este objetivo de la mejora de su vigilancia en el conjunto del Estado. Un aspecto adicional y no exento de interés es el de establecer la dotación necesaria para realizar la identificación de serotipos de manera uniforme en nuestro país, lo que contribuirá a la optimización de la equidad en el sistema sanitario.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan la ausencia de conflicto de intereses

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ochoa-Gondar O, Gómez-Bertomeu F, Vila-córcoles A, Raga X, Aguirre C, Utrera J et al. Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2006-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica. Rev Esp Quimioter 2015;28:29-35.

Correspondencia:  
Dr. Alberto Pérez Rubio.  
Dirección Médica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.  
Calle Ramón y Cajal 3 - 47001. Valladolid.  
Tfno.: +34 983 420000.  
E-mail: albertopr@gmail.com

2. Acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sobre el calendario común de vacunación infantil, de 14 de enero de 2015. Disponible on line en <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3526> (última revisión 7 de abril 2015)
3. Vacunación en el adulto. Recomendaciones año. Ministerio de Sanidad. Disponible on line <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> (última revisión 7 de abril 2015)
4. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:232-52.
5. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1114-25.
6. Orden san/2128/2006, de 27 de diciembre, por la que se regula el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria de Castilla y León.
7. Enfermedad Invasora por Neumococo en Castilla y León. 2013. Informes Epidemiológicos. DGSP. Disponible on line <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/inf-epidemiologicos/informes-epidemiologicos-castilla-leon/informes-enfermedad-invasora-neumococo-ein> (última revisión 7 de abril 2015)
8. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. Disponible on line <http://www.boe.es/boe/dias/2015/03/17/pdfs/BOE-A-2015-2837.pdf>







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

