

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL  
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 28

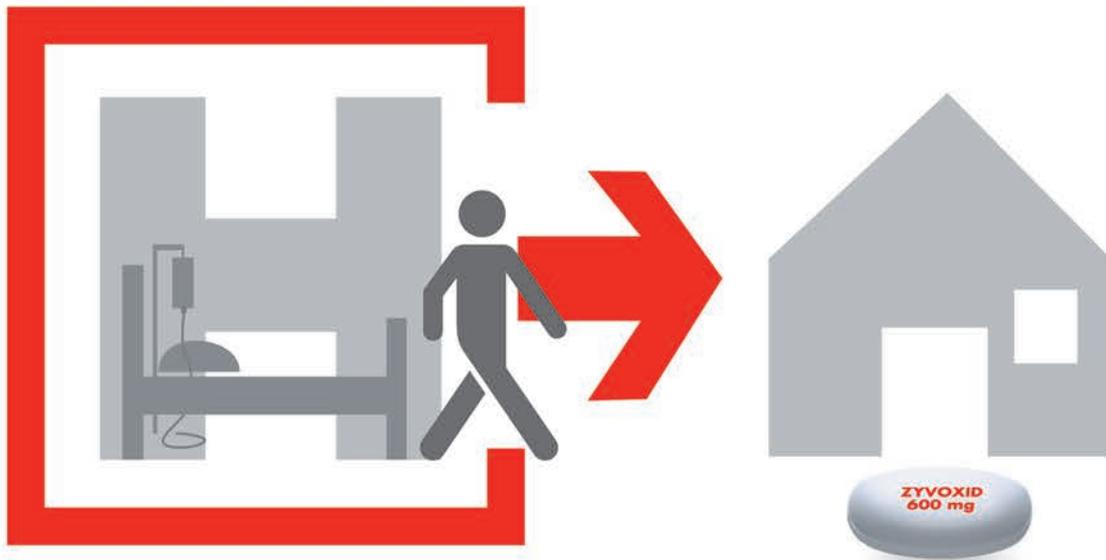
Número 4

Agosto 2015

Páginas: 169-224



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. *Polvero para solución para perfusión:* Solución para perfusión. Solución isotónica, transparente, de incolora a amarilla. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Neumonía nosocomial. Neumonía adquirida en la comunidad. Zyvoxid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Para determinar si Zyvoxid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias grampositivas a los antibióticos. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos gramnegativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos gramnegativos. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Zyvoxid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a este antibiótico. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza de co-infección por microorganismos gramnegativos, si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos. El tratamiento con linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas. **Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. Posología y forma de administración:** Para iniciar el tratamiento con Zyvoxid se puede utilizar tanto la solución para perfusión como los comprimidos recubiertos con película o la suspensión oral. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requiere ajuste de dosis, ya que la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100%. **Duración y dosificación recomendada para el tratamiento en adultos:** La duración del tratamiento depende del microorganismo, del lugar de la infección, de la gravedad y de la respuesta clínica del paciente. Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento que se indican a continuación reflejan las utilizadas en los ensayos clínicos. Para algunos tipos de infección, puede ser conveniente prescribir tratamientos más cortos, aunque esto no se ha evaluado en ensayos clínicos. La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las infecciones asociadas a bacteriemia no requieren aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento. Las dosis recomendadas son idénticas para la solución para perfusión, los comprimidos y el granulado para suspensión oral y son las siguientes: (ver tabla) **Niños:** Los datos de seguridad y de eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años de 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 isoforras humanas de CYP clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid. La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produjo una reducción del 10% del INR (International Normalized Ratio) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del INR. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos. **Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Existe un riesgo potencial en humanos. Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Es decir, solamente si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Los datos de animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria en estos casos. **Reacciones adversas:** La información presentada se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2.000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días. Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó reacciones adversas; las notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (4,2%), náuseas (3,3%), cefalea (2,1%) y candidiasis [principalmente oral (0,8%) y vaginal (1,1%), ver tabla a continuación]. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco. Las siguientes reacciones adversas a linezolid fueron consideradas graves en casos aislados: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios, hipertensión, pancreatitis e insuficiencia renal. Durante los ensayos clínicos, se notificó un único caso de arritmia (taquicardia) relacionado con el fármaco. En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante periodos de hasta 28 días de tratamiento se notificó anemia en menos del 0,1% de los pacientes. En un programa de uso compasivo de pacientes con infecciones que supongan una amenaza para la vida y con co-morbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia cuando recibieron linezolid  $\leq$  28 días fue del 2,5% (33/1.326) comparado con el 12,3% (53/430) cuando fueron tratados durante  $>$  28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionados con la medicación y que requirieron transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados  $\leq$  28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días. **Experiencia post-comercialización:** *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, y mielosupresión (ver sección 4.4). Entre los casos de anemia notificados, hubo más pacientes que requirieron transfusión sanguínea cuando fueron tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos del sistema inmunológico:* Anafilaxia. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos del sistema nervioso:* neuropatía periférica, convulsiones, síndrome serotoninérgico. Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Zyvoxid. Estos casos han ocurrido principalmente en pacientes tratados durante periodos de tiempo que superan la duración máxima recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. En la mayoría de estos casos se ha confirmado un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). *Trastornos oculares:* neuropatía óptica: Se han notificado casos de neuropatía óptica, que en ocasiones evoluciona hasta la pérdida de la visión, en pacientes tratados con Zyvoxid; estos casos se han desarrollado principalmente en pacientes tratados durante periodos de tiempo que superan la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Angioedema, se han recibido notificaciones de trastornos cutáneos, como los descritos en el síndrome de Stevens Johnson. **Sobredosis:** No se conoce un antídoto específico. No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, la siguiente información puede ser útil: Se aconsejan instaurar medidas de soporte junto con el mantenimiento del filtrado glomerular. Aproximadamente el 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, pero no se dispone de datos de eliminación de linezolid por diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los dos metabolitos principales de linezolid también se eliminan en cierto grado por la hemodiálisis. Los signos de toxicidad en ratas, tras la administración de 3.000 mg/Kg/día de linezolid, fueron disminución de la actividad y ataxia, mientras que los perros tratados con 2.000 mg/Kg/día presentaron vómitos y temblores. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Núcleo de los comprimidos: Celulosa microcristalina (E460), Almidón de maíz, Almidón de patata tipo A, Hidroxipropilcelulosa (E463), Estearato de magnesio (E572). *Recubrimiento del comprimido:* Hipromelosa (E464), Dióxido de titanio (E171), Macrogol 400, Cera carnuba (E903), Tinta roja, Óxido de hierro rojo (E172). *Granulado para suspensión oral:* Sacarosa, Manitol (E421), Celulosa microcristalina (E460), Carboximetilcelulosa sódica (E551), Aspartamo (E951), Silice coloidal anhidra (E551), Citrato de sodio (E331), Goma de xantán (E415), Benzoato de sodio (E211), Ácido cítrico anhidrido (E330), Cloruro de sodio, Edulcorantes (fructosa, maltodextrina, glicirrizinato monomacónico, sorbitol), Naranja, crema de naranja, aromas de menta y vainilla (acetato, alfa tocoferoles acetilado, aldehído anisico, beta-cariofileno, ácido n-butírico, butil butiril lactato, 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, hidroclouro de clorpromacina, diazepam, isotonato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y sulfametoxazol/trimetoprim. Además, químicamente no es compatible con ceftriaxona sódica. **Periodo de validez:** Zyvoxid 600 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años. Zyvoxid 100 mg/ml granulado para suspensión oral: Antes de reconstituir: 2 años; Tras reconstituir: 3 semanas. *Solución para perfusión:* Antes de la apertura: 3 años. Tras la apertura: Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación bacteriana, el producto debe utilizarse inmediatamente, de no ser así los tiempos y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario. **Precauciones especiales de conservación:** *Comprimidos recubiertos con película:* No requiere condiciones especiales de conservación. *Granulado para suspensión oral:* Antes de reconstituir: Mantener el frasco bien cerrado. Tras reconstituir: Mantener el frasco en el cartón externo. *Solución para perfusión:* Almacenar en su envase original (embalaje y cartón) hasta su utilización. **Naturaleza y contenido del envase:** *Comprimidos recubiertos con película:* Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno conteniendo 10\*, 14\*, 20\*, 24, 30, 50 ó 60 comprimidos. Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno conteniendo 100 comprimidos (Sólo para uso hospitalario). *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de \* 5 ó 10. *Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio de 10 comprimidos envasados en caja.* Cada caja contiene 10\*, 20\*, 30, 50 ó 60 comprimidos. *Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio de 10 comprimidos envasados en caja.* Cada caja contiene 100 comprimidos (Sólo para uso hospitalario). *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: \* 5 ó 10. *Granulado para suspensión oral:* Frascos ámbar de cristal tipo III con un volumen nominal de 240 ml conteniendo 66 g de granulado para suspensión oral. Cada frasco lleva un tapón de rosca de seguridad para niños de polipropileno y se envasa en una caja con una cuchara de medición de 2.5 / 5 ml. *Nota:* Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: \* 5 ó 10. *Solución para perfusión:* Bolsas de perfusión intravenosa de uso único, listas para usar, sin látex, multicapa (capa interna: copolímero de etileno propileno y copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa media: copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa externa: copoliéster) selladas, con una cubierta externa de aluminio laminado. La bolsa contiene 300 ml de solución y se presenta en una caja. Cada caja contiene 1\*, 2\*\*, 5, 10, 20 ó 25 bolsas de perfusión intravenosa. *Nota:* Las cajas anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de: \* 5, 10 ó 20 y \* 3, 6 ó 10. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Instrucciones de uso y manipulación:** *Comprimidos recubiertos con película:* Ninguna especial. *Granulado para suspensión oral:* Despegar el granulado y reconstituir utilizando 123 ml de agua en dos alícuotas aproximadamente iguales para obtener 150 ml de suspensión oral. La suspensión debe agitarse vigorosamente entre cada adición de agua. Antes de usar, invertir suavemente el frasco varias veces. No agitar. *Solución para perfusión:* Sólo para un único uso. Retirar el envoltorio externo solamente en el momento de su uso, comprobando si existen fugas menores apretando firmemente la bolsa. En caso

Reacciones adversas del fármaco con frecuencia $\geq$ 0,1%	
<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 2014  
Sociedad Española de Quimioterapia

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



## Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

Consulte nuestra página web  
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN  
0214-3429

e-ISSN  
1988-9518

Depósito Legal  
M-32320-2012

Maquetación  
acom

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

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director  
J. Barberán López

Secretario de Redacción  
Luis Alou Cervera

## Comité Editorial

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

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

## Consejo Editorial

G. Acuña (Chile)  
J. M. Aguado (Madrid)  
L. Aguilar (Madrid)  
J. I. Alós (Madrid)  
J. R. Azanza (Pamplona)  
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)  
A. Artero (Valencia)  
J. Campos (Madrid)  
F.J. Candel (Madrid)  
E. Cantón (Valencia)  
R. Cantón (Madrid)  
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)  
E. Carreras (Barcelona)  
M. Casal (Córdoba)  
J. Castillo (Zaragoza)  
J. J. Castón (Ciudad Real)  
R. Cisterna (Bilbao)  
J. Cobo Reinoso (Madrid)  
J. Cordero (Madrid)  
P. Courvalin (Francia)  
J. L. del Pozo (Navarra)  
R. De la Cámara (Madrid)  
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)  
B. Isidoro (Madrid)  
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)  
P. Merino (Madrid)  
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. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)

B. Pérez-Gorricho (Madrid)  
A. Ramos (Madrid)  
C. Ramírez Ronda (Estados Unidos)  
J. Reina (Palma de Mallorca)  
M. A. Ripoll (Ávila)  
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 4  
Agosto 2015

---

Revisión	<b>La utilidad clínica de los derivados triazólicos en el tratamiento de las infecciones fúngicas</b> Alfonso Javier Carrillo-Muñoz, Gustavo Giusiano, Alicia Arechavala, Cristina Tur-Tur, Elena Eraso, Nerea Jauregizar, Guillermo Quindós, Ricardo Negroni	169
Originales	<b>Variabilidad del consumo de antibióticos en una región sanitaria según áreas de salud y modelo de cobertura: sistema nacional de salud vs. mutualidad de funcionarios</b> Diego Pablo Sánchez-Martínez, José Jesús Guillén-Pérez, Fernando Ignacio Sánchez-Martínez, Alberto Manuel Torres-Cantero	183
	<b>Seguridad de las vacunas antigripales en grupos de riesgo: análisis de las sospechas de reacciones adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005 y 2011</b> Ana María Alguacil-Ramos, Teresa M <sup>a</sup> Garrigues-Pelufo, Julio Muelas-Tirado, Antonio Portero-Alonso, Jordi Perez-Panadés, Jaime Fons-Martínez	193
	<b>Maraviroc modifica la composición de la microbiota intestinal en un modelo animal de obesidad: una posible opción terapéutica para prevenir los trastornos metabólicos en pacientes infectados por el VIH</b> Patricia Pérez-Matute, Laura Pérez-Martínez, Javier Aguilera-Lizarraga, José R. Blanco, Jose A. Oteo	200
	<b>Caracterización de <i>Enterococcus faecium</i> no sensible a daptomicina produciendo infección del tracto urinario en un paciente trasplantado renal</b> Antonio Sorlózano, Diana Panesso, José María Navarro-Marí, Cesar A Arias, José Gutiérrez-Fernández	207
	<b>Perfil de sensibilidad antifúngica <i>in vitro</i> de <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> aislados de onicomicosis</b> Alfonso Javier Carrillo-Muñoz, Cristina Tur-Tur, Délia Cárdenes, Florencia Rojas, Gustavo Giusiano	210
	<b>¿Podría ceftarolina ser una alternativa terapéutica frente a las infecciones por <i>Staphylococcus epidermidis</i> en el paciente crítico?</b> Francisco Javier Candel, Elvira Baos, Mercedes Nieto, Juan José Picazo	214
Cartas al Director	<b>Traqueobronquitis por <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> en una paciente portadora de traqueostomía</b> Hanan Zarrif-Nabbali, Ana María Casamitjana-Ortega, Fernando Cañas-Hernández	217
	<b>Aneurisma micótico por <i>Salmonella enteritidis</i>: descripción de un caso</b> Berta Pino-Calm, Marc Vallvé-Bernal, Magdalena Lara, Francisco Farrais-Expósito, Mónica Fernández del Castillo-Ascanio	219
	<b>Meningitis bacteriana por <i>Streptococcus pyogenes</i></b> Oriol Martín-Pujol, Margarita Bolaños-Rivero, Manuel Ángel González-Fernández, Antonio Manuel Martín-Sánchez	221
	<b>Detección del virus respiratorio sincitial en la conjuntiva de un niño con bronquiolitis causada por este virus</b> Jordi Reina, Juan Carlos de Carlos, Antonio Iñigo	223

---

---

## Contents

---



# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 28  
Number 4  
August 2015

---

Review	<b>Clinical usefulness of triazole derivatives in the management of fungal infections</b> Alfonso Javier Carrillo-Muñoz, Gustavo Giusiano, Alicia Arechavala, Cristina Tur-Tur, Elena Eraso, Nerea Jauregizar, Guillermo Quindós, Ricardo Negroni	169
Originals	<b>Variability in antibiotic consumption within a regional health service, according to health area and model of healthcare coverage: national health system vs. civil servants' mutual insurance society</b> Diego Pablo Sánchez-Martínez, José Jesús Guillén-Pérez, Fernando Ignacio Sánchez-Martínez, Alberto Manuel Torres-Cantero	183
	<b>Safety of influenza vaccines in risk groups: analysis of adverse events following immunization reported in Valencian Community from 2005 to 2011</b> Ana María Alguacil-Ramos, Teresa M <sup>a</sup> Garrigues-Pelufo, Julio Muelas-Tirado, Antonio Portero-Alonso, Jordi Perez-Panadés, Jaime Fons-Martínez	193
	<b>Maraviroc modifies gut microbiota composition in a mouse model of obesity: a plausible therapeutic option to prevent metabolic disorders in HIV-infected patients</b> Patricia Pérez-Matute, Laura Pérez-Martínez, Javier Aguilera-Lizarraga, José R. Blanco, Jose A. Oteo	200
	<b>Characterization of daptomycin non-susceptible <i>Enterococcus faecium</i> producing urinary tract infection in a renal transplant recipient</b> Antonio Sorlózano, Diana Panesso, José María Navarro-Mari, Cesar A Arias, José Gutiérrez-Fernández	207
	<b><i>In vitro</i> antifungal susceptibility profile of <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> isolated from onychomycosis</b> Alfonso Javier Carrillo-Muñoz, Cristina Tur-Tur, Délia Cárdenes, Florencia Rojas, Gustavo Giusiano	210
	<b>Could ceftaroline be an alternative therapy for linezolid resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> infections in Intensive Care Medicine?</b> Francisco Javier Candel, Elvira Baos, Mercedes Nieto, Juan José Picazo	214
Letters to the editor	<b>Tracheobronchitis by <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> in a patient with tracheostomy</b> Hanan Zarrif-Nabbali, Ana María Casamitjana-Ortega, Fernando Cañas-Hernández	217
	<b>Mycotic aneurysm caused by <i>Salmonella enteritidis</i>: a case report</b> Berta Pino-Calm, Marc Vallvé-Bernal, Magdalena Lara, Francisco Farras-Expósito, Mónica Fernández del Castillo-Ascanio	219
	<b>Bacterial meningitis caused by <i>Streptococcus pyogenes</i></b> Oriol Martín-Pujol, Margarita Bolaños-Rivero, Manuel Ángel González-Fernández, Antonio Manuel Martín-Sánchez	221
	<b>Detection of respiratory syncytial virus in the conjunctiva of a child with bronchiolitis caused by this virus</b> Jordi Reina, Juan Carlos de Carlos, Antonio Iñigo	223

---

# Mycamine® erradica las principales especies de *Candida*<sup>1-3</sup>



**Mycamine® es igual de eficaz que caspofungina y anfotericina B liposomal<sup>4,5</sup> y menos nefrotóxico que anfotericina-B liposomal<sup>5</sup>**

**Mycamine® no requiere dosis de carga, alcanzando concentraciones terapéuticas desde la primera dosis<sup>6,7</sup>**

**Mycamine® ha demostrado un perfil de seguridad clínica favorable en el análisis conjunto de más de 3.000 pacientes incluidos en el desarrollo clínico<sup>8</sup>**

**Mycamine® es la única equinocandina con indicación en cualquier edad pediátrica, incluidos neonatos<sup>9-11</sup>**

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

\*p < 0,0001

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

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

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

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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

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

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

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

posológica de Mycamine depende del peso del paciente de acuerdo con las siguientes tablas:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 1. Reacciones adversas

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

Alfonso Javier Carrillo-Muñoz<sup>1</sup>  
Gustavo Giusiano<sup>2</sup>  
Alicia Arechavala<sup>3</sup>  
Cristina Tur-Tur<sup>4</sup>  
Elena Eraso<sup>5</sup>  
Nerea Jauregizar<sup>6</sup>  
Guillermo Quindós<sup>5</sup>  
Ricardo Negroni<sup>3</sup>

# La utilidad clínica de los derivados triazólicos en el tratamiento de las infecciones fúngicas

<sup>1</sup>Dpto. Microbiología. ACIA. Barcelona, España.

<sup>2</sup>Dpto. Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste. Argentina.

<sup>3</sup>Unidad Micología, Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Buenos Aires. Argentina.

<sup>4</sup>SPDI. CAP Manso. Barcelona. España.

<sup>5</sup>Dept. Inmunología, Microbiología y Parasitología. UFI 11/25. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Bilbao, España.

<sup>6</sup>Dept. Farmacología. UFI 11/25. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Bilbao, España.

## RESUMEN

El tratamiento de las infecciones producidas por hongos se limita al uso de un reducido número de moléculas. Si bien, la anfotericina B aún sigue siendo considerada como el antifúngico de referencia, para el tratamiento de estas infecciones, la toxicidad aguda y crónica que produce así como el fallo renal limitan su uso y de alguna manera supuso un empuje a la investigación de nuevas familias de sustancias que pudieran ser empleadas en clínica. Una de esas familias es la de los derivados azólicos, descubierta en la década de los años 70 que fue introducida en la práctica clínica en la década posterior. Aun siendo la familia de antifúngicos más prolífica, la investigación sobre nuevas moléculas más seguras y con un mejor perfil farmacológico a la vez que presenten una mayor actividad frente a un amplio espectro de hongos patógenos y con la mayor cantidad rutas de administración.

**Palabras clave:** Antifúngicos, derivados azólicos, triazoles, micosis, aspergilosis, candidiasis, mucormicosis

## Clinical usefulness of triazole derivatives in the management of fungal infections

### ABSTRACT

Current therapy for mycoses is limited to the use of a relative reduced number of antifungal drugs. Although amphotericin B still remains considered as the "gold standard" for treatment, acute and chronic toxicity, such as impairment of renal function, limits its use and enhances the investigation and clinical use other chemical families of antifungal drugs. One of these chemical class of active drugs are azole derivatives, discovered in 70s and introduced in clinical practice

in 80s. Being the most prolific antifungal class, investigation about more molecules, with a safer and better pharmacological profile, active against a wide spectrum of fungi, with a wide range of administration routes gives us some azole representatives.

**Key Words:** Antifungal drugs, azole derivatives, triazoles, mycoses, aspergilosis, candidiasis, mucormicosis

## INTRODUCCIÓN

Las micosis invasoras continúan siendo causa importante de enfermedad y mortalidad en pacientes con inmunodeficiencias o que reciben quimioterapia<sup>1-10</sup>. Aunque los cambios en la epidemiología de las infecciones fúngicas han impulsado nuevas aproximaciones terapéuticas, especialmente en poblaciones de riesgo, *Candida albicans* continúa siendo el patógeno levaduriforme oportunista más frecuente. Sin embargo, se describe un aumento de las candidiasis causadas por otras especies, así como de las micosis por levaduras emergentes de los géneros *Saprochaete*, *Malassezia* y *Trichosporon*<sup>3,7-11</sup>. Del mismo modo, se comprueba un aumento de las micosis invasoras por hongos filamentosos<sup>1-6,10</sup>. Estos cambios epidemiológicos tienen una importancia especial en la elección del tratamiento, tanto por los cambios observados en las sensibilidades de los hongos a los antifúngicos, en su eficacia de los mismos o por el desarrollo o comercialización de nuevos fármacos antimicóticos. Las estrategias terapéuticas actuales están limitadas por el reducido número de antifúngicos si se compara con el número de antimicrobianos frente a bacterias. Anfotericina B (AMB), fluconazol (FNZ) e itraconazol (ITZ) están disponibles a un coste asequible en todo el mundo. Sin embargo, los tratamientos con las formulaciones lipídicas o sistemas liberadores de AMB o con los nuevos triazoles, como voriconazol (VRZ) y posaconazol (PSZ), son poco frecuentes en países con recursos económicos limitados<sup>12-15</sup>. AMB continúa siendo considerada en muchos países como el referente para el tratamiento de las micosis invasoras, pero su toxicidad aguda y crónica condicionan su uso<sup>12,16</sup>.

Correspondencia:  
Alfonso Javier Carrillo-Muñoz.  
Apdo. Postal 10178.  
E-08080 Barcelona. SPAIN  
E-mail: acarrillo@aciam.es

Los azoles fueron descubiertos en los años 1970 e introducidos en la práctica clínica en la década siguiente<sup>13-17</sup>. Su creciente utilización en la profilaxis antifúngica, así como en los tratamientos empíricos, han modificado la distribución de las especies resistentes, en especial dentro del género *Candida*. La eficacia clínica de muchos de los azoles frente a los patógenos fúngicos emergentes es incierta y se ha descrito un aumento de la resistencia de varias especies de levaduras al FNZ y, en menor medida, al ITZ. Además el perfil antifúngico de FNZ e ITZ necesitaba ser mejorado por sus problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos, por las interacciones farmacológicas e incluso por la toxicidad<sup>3,4,7,8</sup>. En este sentido, la investigación de nuevos triazoles ha continuado, aunque no siempre de forma fructífera, puesto que moléculas nuevas, como ravuconazol (RVZ) y albaconazol (ABZ), no han llegado a estar disponibles hasta el momento, y el desarrollo de otras, como el saperconazol, se ha interrumpido a pesar de los prometedores datos preclínicos<sup>16,18</sup>. Los derivados triazólicos VRZ y PSZ pertenecen a una segunda generación de antifúngicos que han superado a FNZ e ITZ en el tratamiento de las infecciones sistémicas graves al ser activos frente a numerosos patógenos resistentes *in vitro* a los primeros triazoles<sup>19</sup>.

La investigación en esta familia química continúa en la línea de obtener moléculas más seguras, con un mejor perfil farmacológico, con un espectro más amplio que incluya a los hongos filamentosos y con una mayor diversidad de formas de administración terapéutica, que son algunos de los criterios demandados para un antifúngico perfecto<sup>13,14</sup>. Las nuevas tecnologías permiten que, a través de diseños por medio de modelos computacionales (*SAR-structural activity relationship*), sea posible obtener nuevos antifúngicos. Otras vías de investigación están relacionadas con la combinación de dos o más antifúngicos, que puedan explotar dianas de acción complementarias; la utilización de nuevos vehículos, sin toxicidad añadida, con mejor absorción o que permitan nuevas rutas de administración, como las soluciones de ITZ en ciclodextrina que permiten la vía oral o intravenosa, así como las preparaciones de PSZ en suspensión oral y para administración intravenosa; y, por último, de diseños de profármacos o *soft-drugs* que puedan activar los procesos de conversión enzimática del huésped para obtener antifúngicos activos<sup>2,7,15,16,20-22</sup>. El desarrollo de estos proantifúngicos permitiría mejorar determinadas propiedades como la hidrosolubilidad y el perfil farmacocinético de las moléculas con un elevado interés determinado por la presencia de átomos de nitrógeno terciarios<sup>23,24</sup>.

## ANTIFÚNGICOS TRIAZÓLICOS

Una de las múltiples formas de clasificar a los antifúngicos se basa en sus distintas dianas de acción. El mecanismo de acción con el que actúan los antifúngicos se relaciona con su estructura química, lo que condiciona su espectro de acción así como su vía de administración. Durante los últimos años se han sintetizado nuevos antifúngicos de este grupo, sin que todos muestren características terapéuticas que supongan un avance manifiesto<sup>2,7,25</sup>. Como excepción, algunas de las molé-

culas han generado un gran interés del mismo modo que lo hicieron PSZ y VRZ así como otras prodrogas<sup>26</sup>.

Los azoles constituyen una de las familias más prolíficas que además ha demostrado históricamente un buen balance económico, pero no exento de algunos problemas. Los imidazoles, como miconazol, clotrimazol o bifonazol entre otros, incluyen fármacos que pueden ser administrados exclusivamente por vía tópica para el tratamiento de infecciones superficiales, mientras que los triazoles disponibles en la actualidad (FNZ, ITZ, VRZ y PSZ) se reservan para el tratamiento de las micosis sistémicas y su administración es oral o intravenosa<sup>27-29</sup>.

El amplio espectro de actividad antifúngica que en general caracteriza a los azoles frente hace que *a priori* puedan ser considerados como una alternativa válida en el tratamiento de diferentes tipos de infecciones (tabla 1). Los azoles son empleados para tratar a un amplio grupo de infecciones cutáneas y mucosas. Su actividad antifúngica *in vitro* e *in vivo* ha sido contrastada en numerosos estudios y, además, está siendo objeto de estandarización y discusión. Sin embargo, la correlación de los datos obtenidos por medio de estudios *in vitro* y los más específicos en modelos animales o en seres humanos permanece aún sin aclarar para muchas de las moléculas. Por otro lado, la resistencia primaria de algunos de ellos o la posibilidad demostrada en otros de inducir una resistencia, son problemas añadidos.

La nueva generación de azoles presenta una vida media más prolongada, lo cual puede ser una ventaja a la hora de desarrollar estrategias preventivas. La disponibilidad de formulaciones intravenosas que no incluyan ciclodextrinas puede facilitar una mayor flexibilidad al momento de establecer las pautas de tratamiento, por ejemplo en pacientes con problemas renales graves. Como sucede con todos los triazoles, es necesario disponer de datos procedentes de una amplia experiencia terapéutica antes de conocer la posibilidad de inducir resistencia o provocar toxicidad tras largos periodos de tratamiento, así como el impacto de las interacciones con otras sustancias en distintos de grupos de pacientes. El modo de acción de los antifúngicos azólicos se basa en la inhibición de la enzima 3<sup>a</sup> del citocromo P450 micótico (CYP3A) lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa, que es la responsable de convertir el lanosterol en ergosterol, el principal esteroles de la membrana celular micótica<sup>13,27,29-31</sup>. Esta interrupción provoca la acumulación de esteroides inusuales en la célula, además de cambios estructurales en la membrana de la célula fúngica<sup>29,31</sup>. El efecto neto es la inhibición de la reproducción celular. Tal vez sea éste uno de los puntos débiles de los azoles, el que solo dispongan de un único mecanismo de acción. De este modo, la principal diana de acción es el citocromo P450 o Erg11p que está involucrado en la biosíntesis de ergosterol (codificado por el gen CYP51)<sup>31</sup>. Esta enzima cataliza la reacción de eliminación oxidativa del grupo 14-metil del lanosterol de la célula fúngica por medio de la actividad P450 monooxigenasa<sup>30,31</sup>. La unión del enzima con la molécula azólica se produce en la región hemoprotoporfirínica de la enzima, que se localiza en el centro activo de ésta, por medio de un átomo de nitrógeno presente en el anillo imidazólico o triazólico del antifúngico según sea el tipo de

molécula. El resto de la molécula azólica se une a la apoproteína de una manera dependiente de la estructura individual de cada azol en particular.

Es importante considerar que la conformación exacta del centro activo de la enzima difiere según sea el origen de la molécula (P450 monooxigenasa) que varía según los diversos hongos y la célula del mamífero, a pesar de ser un modelo celular eucariota. Esto explica las diferencias en los niveles de acción antifúngica. Incluso la naturaleza precisa de la interacción entre los azoles y cada tipo de enzima citocromo P450 que determina el alcance del efecto inhibitorio ejercido en los patógenos<sup>32</sup>. En cualquier caso, la inhibición de la 14- $\alpha$ -desmetilasa por los azoles produce la reducción de la concentración de ergosterol disponible para la síntesis de la membrana celular, lo cual afecta a la biorregulación de la misma así como a su fluidez. Los azoles también inhiben la transformación de las levaduras de *Candida* en hifas, la forma más invasiva y patógena. Todos los efectos producidos conducen a la formación de una membrana defectuosa pero también a la acumulación de precursores del ergosterol, como son los esteroides 14- $\alpha$ -desmetilados, que alteran también la estructura y función de la membrana y en algún caso presenta toxicidad. Además, la pérdida de ergosterol de la membrana reduce los puntos de unión de la AMB.

Es posible comprobar algunas diferencias entre los azoles y otras familias con la misma diana de acción, si bien en otros puntos de la misma ruta biosintética como las alilaminas, o bien sobre la misma diana, pero con distintos mecanismo como son los macrólidos polienos<sup>15,31</sup>. La velocidad de la acción desarrollada por los azoles es reducida en comparación con la de los antifúngicos polienos. Por otro lado, los azoles presentan una mayor selectividad por las dianas de acción presentes en la célula fúngica en comparación con las de las células de los mamíferos, mejorando el perfil de seguridad comparado con el de la AMB desoxicolato<sup>30</sup>. Los azoles son en general bien tolerados, si bien algunos no están exentos de efectos adversos, que han sido descritos para VRZ e ITZ, en porcentajes superiores a otros azoles y que están relacionados con su propio mecanismo de acción, su metabolismo o el metabolismo de los vehículos que mejoran su solubilidad. Entre estos efectos adversos están los relacionados con potenciales efectos neurológicos, con la saturación del metabolismo de su eliminación y los relacionados con una farmacocinética no lineal<sup>30,33-35</sup>.

Las moléculas tienen las características genéricas de grupo y únicamente se diferencian por su espectro de acción, biodisponibilidad y metabolismo. Este es el caso de D0870, T-8581, SYN-2869, TAK-187, KP-103 y CS-758<sup>36-49</sup>. Algunos derivados azólicos están en distintas fases de investigación, mientras otros no han sido objeto de avances significativos desde hace algunos años, lo que es un indicio evidente de que su investigación se ha interrumpido debido a su falta de competitividad<sup>48,49</sup>.

La situación de algunos profármacos puede ser interesante de cara a explotar la formación de nuevos antifúngicos activos en el interior del entorno celular del mamífero como es el caso de las sales lipófilas de N-benciltriazolio<sup>26</sup>. La acción de éstas moléculas requiere una pre-activación enzimática<sup>26</sup>. Ob-

viamente el tiempo de conversión en las células es crítico para obtener un efecto terapéutico.

### Isavuconazol (IVZ)

El isavuconazol (BAL8557) o isavuconazonio es un profármaco hidrosoluble del triazol sintético BAL4815<sup>50</sup>. Se trata de una molécula relacionada estructuralmente con otros triazoles hidrosolubles, lo que lo hace adecuado para desarrollar formulaciones orales e intravenosas<sup>51</sup>. Algunos autores describen su elevada actividad frente a aislamientos de *Candida* resistentes a FNZ y también frente a otros oportunistas como *Aspergillus*, *Cryptococcus* y Mucorales, entre estos últimos *Lichtheimia*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Cunninghamella* (tabla 1)<sup>51-56</sup>. Su actividad antifúngica *in vitro* es superior a la desarrollada por ITZ y FNZ pero similar a la de VRZ y PSZ frente a *Rhodotorula mucilaginosa*, *Trichosporon*, *Saprochaete capitata* y *Saccharomyces cerevisiae* (tabla 1)<sup>52-58</sup>. Frente a *Fonsecaea* spp., así como ITZ y VRZ, es más activo que AMB, FNZ, caspofungina (CAS) y anidulafungina<sup>57,59</sup>. Existen evidencias de que el perfil antifúngico de IVZ frente a *Aspergillus* es especie dependiente, aunque no tan activo como el VRZ y muestra mejores CMI<sub>90</sub> que ITZ para *Aspergillus fumigatus*<sup>51,53</sup>. Frente a *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*, antifúngicos como CAS, VRZ e ITZ presentan CMI<sub>90</sub> más bajas que IVZ, aunque con una actividad fungicida *in vitro* en el 63% de los aislamientos en este caso del IVZ<sup>51,52,60,61</sup>.

Las concentraciones plasmáticas de IVZ aumentan rápidamente tras la administración oral del profármaco BAL8557, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3,5 h tras la administración<sup>33,34</sup>. BAL8557 es convertida en un 98% en IVZ hidrosoluble y otro metabolito inactivo por medio de esterasas plasmáticas humanas<sup>33,34</sup>. Entre sus características más importantes destaca su elevada vida media en suero humano (85-117h) junto con valores de AUC<sub>0-24</sub> de 21 y 40  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tras dosis oral de 100 mg seguidos de dosis de mantenimiento de 50 mg/día, y dosis oral de 100 mg seguidos de dosis de mantenimiento 200 mg/día, respectivamente<sup>33,34</sup>. Destaca también el elevado volumen de distribución en estado estacionario, con valores de 308 a 542 L. La excreción es por vía hepática, y el fármaco aparece en heces prácticamente en su totalidad<sup>33,34</sup>. Todo ello puede evitar los efectos tóxicos derivados del uso de vehículos como ciclo-dextrinas para la administración oral, como ocurre con VRZ, ITZ u otros antifúngicos con una reducida hidrosolubilidad<sup>51</sup>. No se han encontrado efectos mutágenos, alergénicos, fototóxicos o irritantes producidos por el pro fármaco de IVZ en animales y su formulación es adecuada para la administración oral e intravenosa<sup>33,34</sup>. Los resultados obtenidos en estudios clínicos son muy prometedores, hasta tal punto que recientemente, el isavuconazol ha sido aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento alternativo de las aspergilosis y mucormicosis invasora<sup>63-65</sup>.

### Albaconazol

Albaconazol (ABZ) tiene una importante actividad antifúngica *in vitro* frente a diferentes especies del género *Can-*

*didá* y otros patógenos ofreciendo valores de CMI inferiores a los de AMB<sup>66-77</sup> (tabla 1). Su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento de la infección experimental diseminada por *Lomentospora (Scedosporium) prolificans* en conejos con resultados de supervivencia similares a los obtenidos con la AMB<sup>5</sup>. ABZ en ensayos clínicos de fase II fue efectivo en onicomicosis en ratas (21%-54%) tras 2 semanas de tratamiento<sup>62,66</sup>. Asimismo fue efectivo en el tratamiento de la misma infección en humanos, tras una dosis oral semanal de 400 mg durante 24-36 semanas, gracias a su prolongada semivida de eliminación (70 h) y a su amplia distribución a tejidos, con un buen perfil de seguridad<sup>62,67</sup>. Los efectos adversos descritos consistieron en mareos, molestias gastrointestinales o afectación del sistema nervioso, no llegando a ser graves. ABZ ( $\geq 20$  mg/kg dosis por vía oral única o doble al día durante 5 días consecutivos) fue capaz de reducir la carga de levaduras en el tratamiento de la vaginitis experimental inducida en modelo murino por aislamientos de *C. albicans* resistentes a FNZ<sup>68</sup>. Del mismo modo, con administraciones ( $\geq 10$  mg/kg) dos veces al día de ABZ es posible reducir la carga fúngica de *C. albicans*<sup>68</sup>.

#### Ravuconazol (BMS-207147, ER-30346)

Ravuconazol (RVZ) es una sustancia relacionada estructuralmente con FNZ y VRZ<sup>31</sup>. Tiene una actividad *in vitro* similar a los derivados triazólicos, aunque se caracteriza según los datos de algunos estudios por poseer un amplio espectro de acción frente a hongos dimorfos y oportunistas<sup>78</sup>. RVZ no es activo *in vitro* frente a *Lomentospora prolificans*, *Fusarium* o *Scopulariopsis brevicaulis*, pero sí frente a mucorales, hongos dematiáceos y levaduras resistentes a FNZ, desarrollando una actividad fungicida *in vitro* superior a la que es capaz de producir ITZ (tabla 1)<sup>78-80</sup>. En comparación con otros antifúngicos, RVZ ofrece la misma actividad *in vitro* que PSZ, VRZ, FNZ e ITZ frente a aislamientos de *Candida* procedentes de hemocultivos<sup>79,83,84</sup>. En el caso de los mucorales y otros hongos filamentosos hialinos, la actividad de RVZ parece ser más reducida que la de PSZ frente a *Cunninghamella* spp. y mostró la misma acción que ISZ según algunos estudios<sup>78,82</sup>. RVZ fue más activo *in vitro* que otros triazoles ante *Rhodotorula* spp.<sup>85,86</sup>.

La existencia de los mismos niveles de actividad antifúngica fue descrita también en un estudio realizado con 1048 aislamientos de *Cryptococcus neoformans* y se obtuvieron resultados de RVZ y VRZ (CMI<sub>90</sub> 0,25 mg/L) y PSZ (CMI<sub>90</sub> 0,5 mg/L)<sup>87</sup>. Se comprobaron valores superiores de CMI<sub>90</sub> frente a *C. neoformans* var. *neoformans*, pero en este caso la diferencia es atribuible a la distinta metodología empleada en la valoración<sup>88</sup>. A pesar de que RVZ es activo *in vitro* frente a *Cryptococcus*, se encontraron algunas diferencias en la sensibilidad entre diferentes especies del género, especialmente en *C. gattii*<sup>72</sup>. Algunos estudios demuestran la existencia de resistencia cruzada entre RVZ y FNZ en aislamientos de *C. dubliniensis*<sup>89</sup>. Los resultados frente a *Trichosporon* no muestran diferencias notables entre ITZ, PSZ, VRZ y RVZ, confirmando también la existencia de resistencia cruzada en algunos aislamientos<sup>78</sup>.

RVZ ha sido empleado en estudios de fase I/II aleatorizados, doble ciego, doble placebo, para el tratamiento de la onicomicosis (n=151 pacientes) y se obtuvo un máximo de curación clínica del 56%, con dosis orales de 200 mg/día, acompañado de un 59% de curación micológica<sup>81,90</sup>.

#### Saperconazol

La investigación del saperconazol (SPZ) con fines antifúngicos fue supuestamente abandonada ya que no existen publicaciones desde 1999. Sin embargo, en 2010 aparecieron datos sobre la actividad antifúngica *in vitro* de diversos enantiómeros de esta sustancia<sup>91</sup>. Algunos isómeros del SPZ fueron estudiados en un modelo experimental de *A. fumigatus* en cobayos empleando dosis de 1,25 y 2,5 mg/kg/día<sup>91</sup>. Los resultados obtenidos revelaron una potente inhibición *in vitro* de *A. fumigatus* y *C. albicans*, que estaba relacionada con la inhibición de la síntesis de ergosterol<sup>91</sup>. Este hecho puede facilitar el rescate la investigación sobre la actividad de SPZ y moléculas relacionadas con él en el futuro. La investigación del saperconazol fue suspendida porque producía cáncer de teca en los animales de experimentación.

#### R126638

Los datos de actividad antifúngica *in vitro* e *in vivo* de R126638 sugieren que este triazol puede ser incluido en estudios preclínicos de tratamiento de micosis superficiales, por su importante permanencia (7 días) en el estrato córneo de la piel<sup>30,91-94</sup>. R126638 podría estar indicado en el tratamiento de las infecciones cutáneas por vía oral (tabla 1) ya que su actividad *in vitro* es comparable a la de VRZ. Además, estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que R126638 muestra valores de concentración inhibitoria al 50% (IC<sub>50</sub>) similares a las de ITZ, pero valores de dosis eficaz 50% (DE<sub>50</sub>) inferiores a las de ketoconazol (KTZ) en modelos *in vivo* de infección por dermatofitos<sup>30,94</sup>. Además desarrolla una importante actividad antifúngica frente a *Malassezia*, comparable a la de KTZ. Incluso en una concentración del 1% es efectivo en la reducción de la producción de hifas de *Malassezia* consiguiendo la momificación de las células<sup>92</sup>. Son necesarios más datos farmacológicos para establecer con mayor precisión el auténtico valor antifúngico de esta molécula antes de iniciar otras fases de ensayos clínicos. Hasta ahora se sabe la capacidad selectiva que posee R126638 en la inhibición de CYP de la célula fúngica sobre las CYP de mamífero.

#### KP-103

Se trata de un triazol de administración tópica que podría estar indicado para las infecciones cutáneas producidas por hongos<sup>39-42</sup>. KP-103 presenta una actividad mejor que la de muchos de los antifúngicos imidazólicos empleados en el tratamiento de las micosis superficiales que tradicionalmente muestran una elevada asociación con la queratina a la vez que una elevada capacidad de inhibición de los patógenos. Los datos disponibles de la actividad antifúngica *in vitro* de KP-103 frente a *Tricho-*

*phyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* son similares a los de clotrimazol (CLZ) y superiores a los de este para *Candida* y *Malassezia* (tabla 1)<sup>39-42</sup>. Esta actividad *in vitro* es independiente de la presencia de suero o queratina en los medios de cultivo, al contrario de lo que sucede con otros antifúngicos, como CLZ<sup>40,42</sup>. KP-103 presenta una menor afinidad (62,8%) por la queratina que la amorolfina (91,8%) o la TRB (96%) lo que explicaría su mayor biodisponibilidad en la piel<sup>39</sup>. Su actividad antifúngica *in vivo* en modelos en cobayas de *tinea pedis* plantar, *tinea unguium* y candidiasis cutánea, ha demostrado eficacia en la curación clínica y micológica, así como en la reducción de recaídas, utilizando soluciones 1% durante 10 días<sup>40,41</sup>. Otros resultados han sido también favorables en el tratamiento de la *tinea pedis* y *tinea corporis* en otros modelos animales<sup>40,41</sup>.

### Grupo de dioxan triazoles

Esta subclase de antifúngicos incluye una gran variedad de moléculas activas. CS-758 (con anterioridad, R120758) contiene una fracción fluorada con un grupo ciano con una significativa actividad antifúngica tanto *in vitro* como *in vivo*, que podría ser útil para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas<sup>38,95-98</sup>. Las CMI de CS-758 frente a levaduras son inferiores a las de FNZ y algo mejores que las de ITZ (tabla 1)<sup>38,97</sup>. En un modelo murino de candidiasis, las DE<sub>50</sub> fueron comparables a las de FNZ pero superiores a las de ITZ, incluso contra aislamientos resistentes a FNZ en un modelo animal de candidiasis orofaríngea<sup>36</sup>. Los valores de DE<sub>50</sub> en modelo murino de infección por *C. albicans*, *Cryptococcus* y *A. fumigatus* o *A. flavus* fueron claramente inferiores a los de FNZ e ITZ, indicando mayor actividad antifúngica<sup>38</sup>. Se ha publicado la existencia de resistencia cruzada entre CS-758, FNZ e ITZ<sup>36</sup>.

### Syn-2869

La presencia de determinados sustituyentes en los derivados triazólicos genera un perfil antifúngico similar al de ITZ y AMB frente a un amplio rango de hongos patógenos<sup>43,44,99</sup>. Este es el caso de Syn-2869, una sustancia que puede ser administrada por vía oral y que es activa *in vitro* frente a *Candida*<sup>43,99</sup>. También ha sido probada con éxito en modelo animal de aspergilosis pulmonar invasora, a pesar de que no se han publicado estudios desde 2001<sup>43,99</sup>. El perfil antifúngico de este complejo de sustancias agrupadas bajo las siglas SYN es superior al de AMB, FNZ e ITZ frente a *Candida* y *C. neoformans* y es parecido al de ITZ frente a *Aspergillus* y dermatofitos (tabla 1)<sup>99</sup>. La farmacocinética de Syn-2689 y otras moléculas estructuralmente relacionadas, como Syn-2836, Syn-2903 y Syn-2901, tras la administración intravenosa de dosis de 20 mg/kg o dosis única oral de 50 mg/kg, son prometedoras en modelos animales. En modelos de aspergilosis pulmonar invasora, los derivados SYN han alcanzado concentraciones pulmonares superiores a las de ITZ<sup>43</sup>. La presencia de un radical p-trifluorometoxi en la fracción bencílica permite reducir su toxicidad, así como mejorar algunos parámetros farmacocinéticos hasta alcanzar una biodisponibilidad oral del 60% en rata y del 58% en conejo<sup>43</sup>. Sin embargo, la inclusión de otros radicales le confiere una mayor

efectividad, con una mayor tasa de supervivencia y una protección aumentada en comparación con las de otros triazoles, como Syn-2903, distintos a Syn-2869 en la candidiasis sistémica o la aspergilosis invasora<sup>99</sup>.

### T-8581

T-8581 es un triazol hidrosoluble que desarrolla una actividad antifúngica *in vitro* 16 veces superior a la de FNZ con el mismo espectro de acción que éste<sup>45</sup>. Solo un perfil farmacológico más favorable puede ser importante a la hora de continuar con el desarrollo de esta sustancia. Su actividad *in vivo* en modelo murino de candidiasis sistémica y aspergilosis produce una eficacia similar a la de FNZ a la vez que superior que la de ITZ<sup>45</sup>. Sin embargo, no se dispone de datos publicados de este antifúngico desde 1997.

### TAK-187

Esta sustancia fue inicialmente descrita como un potente triazol contra *C. neoformans* gracias a su mecanismo de acción. En los últimos años se ha estudiado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Como antifúngico es más activo que FNZ<sup>46</sup>. No hay datos disponibles desde 1998, como antifúngico.

### HQQ-3

No se ha publicado ningún trabajo de esta sustancia desde 2006, pero el espectro de actividad *in vitro* de HQQ-3 incluye levaduras, dermatofitos y algunos hongos filamentosos oportunistas, con un rango de actividad superior al de FNZ y TRB, y en algunos casos similar al de KTZ<sup>100</sup>. En un modelo animal de candidiasis sistémica causada por *C. albicans* o *Candida krusei*, su eficacia era superior a la de FNZ, en especial en las infecciones por aislamientos resistentes a FNZ, con valores de DE<sub>50</sub> de 0,12 mg/kg y 1,9 mg/kg<sup>100</sup>.

### FX-0685

Se trata de una molécula que podría ser empleada para el tratamiento de las micosis sistémicas graves por *Candida* y *Aspergillus*<sup>101</sup>, a pesar de que el patrón de actividad antifúngica es similar al de ITZ y AMB frente a *Candida*, *C. neoformans* y *A. fumigatus*, y mejor que el de FNZ<sup>101</sup>. La eficacia *in vivo* en un modelo animal de infección pulmonar era comparable a la de los triazoles de primera generación. La potente actividad *in vitro* e *in vivo* de FX-0685 contra aislamientos de *C. albicans* resistentes a fluconazol tiene su posible origen en la potente actividad inhibitoria contra moléculas CYP51 en las que la sustitución de aminoácidos confiere un fenotipo de resistencia a fluconazol y otros azoles<sup>101</sup>.

### ZJ-522

Es un triazol relacionado estructuralmente con FNZ y butenafina<sup>102</sup>. Su diseño fue planificado para conseguir una ac-

ción fungicida de la bencilamina butenafina frente a hongos filamentosos junto con una acción fungistática<sup>102</sup>. Esta molécula fue más potente que fluconazol frente a hongos filamentosos y levaduras, y menos activo que la butenafina. Debido a que la actividad antifúngica de esta molécula era más similar a la de fluconazol que a la de butenafina, se ha propuesto que el mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de 14- $\alpha$ -demetilasa del lanosterol y no tanto en la inhibición de la escualeno epoxidasa.

### TAK-456

Esta molécula pertenece a un grupo de triazoles que se caracteriza por tener una reducida solubilidad y es objeto de una estrategia basada en el desarrollo de un profármaco por medio de una reacción de alquilación que permite obtener una sal cuaternaria de triazolío con una fracción acetoximetil<sup>23,24,103,104</sup>. La modificación de esta molécula origina el pro antifúngico TAK-457 que a su vez necesita de la acción de un enzima hidrolítico presente en la sangre para ser activo *in vivo*<sup>23,24,104</sup>. La actividad antifúngica *in vitro* de TAK-456 y TAK-457 ha sido demostrada frente a levaduras y hongos filamentosos, como *A. fumigatus*, con un perfil antifúngico comparable al de VRZ, ITZ y AMB y superior al de FNZ<sup>23,24,103,104</sup>. Sin embargo, TAK-456 muestra reducida actividad frente a *C. glabrata*, con CMI<sub>90</sub> de 32 mg/L<sup>103</sup>. El mecanismo de acción es similar al de los triazoles, aunque varía en cuanto a la potencia ya que es superior a la de que tiene FNZ frente a *Candida* y *A. fumigatus*<sup>103</sup>. El tiempo de supervivencia de los animales tratados con esta sustancia es más prolongado con que el de los tratados con dosis de 10 mg/kg de ITZ y FNZ, que fueron ineficaces en la candidiasis<sup>103,104</sup>. En los mismos estudios no demostró la existencia de diferencias entre TAK-457 y AMB ya que ambos fármacos redujeron las concentraciones de quitina en pulmón y de  $\beta$ -D-glucano en plasma<sup>103,104</sup>. Sin embargo, ni AMB ni TAK-457 fueron capaces de reducir carga fúngica de *Aspergillus* en pulmón, pero éste es un parámetro que podría tener una relativa importancia a la hora de conocer la forma en la que la infección progresa en el modelo animal<sup>103,104</sup>. El perfil farmacológico de TAK-456 es similar al de ITZ<sup>104</sup>.

### Triazol-quinoxalinas

Estas son una serie de nuevas moléculas que poseen propiedades biológicas antitumorales y antimicrobianas que pueden ser modificadas para conseguir nuevos antifúngicos<sup>105</sup>. Algunos derivados triazol y ditriazoloquinoxalina muestran una significativa actividad antifúngica *in vitro*, si bien los rangos de las CMI<sub>50</sub> no son comparables a los de ITZ, VRZ y PSZ frente a *Candida* (3,9-31,3 mg/L) opuestamente a otras moléculas que no tienen el anillo triazólico<sup>106,107</sup>.

### Triazol-benzimidazoles

Este tipo de sustancias combina la actividad antifúngica con la antiinflamatoria y analgésica<sup>108-110</sup>. Su actividad anti-

fúngica *in vitro* es comparable a la de FNZ frente a *C. albicans* y a hongos filamentosos oportunistas pero es necesario solucionar los problemas de seguridad y toxicidad descritos<sup>108</sup>.

### Triazolil-dialquilditiocarbamatos

Las moléculas descritas de esta familia tienen una actividad antifúngica *in vitro* frente a hongos dermatofitos aunque no existe mucha información bibliográfica<sup>111</sup>.

### Triazoles conazometin-piridin-2-carboxamidazol

Esta familia de sustancias fue diseñada adaptándose a las dianas de acción sobre las que debían actuar (14- $\alpha$ -desmetilasa)<sup>112</sup>. Si bien los valores de CMI producidos frente a *C. albicans* son superiores a 1 mg/L, pero se pueden introducir mejoras estructurales para conseguir una mayor actividad.

## CONCLUSIONES

En el futuro, la investigación en el terreno de los antifúngicos azólicos y más concretamente de los triazoles, deberá ser actualizada ofreciendo nuevas sustancias más seguras y más activas frente a los aislamientos resistentes. Los nuevos derivados que se obtengan deberán explorar dianas de acción más selectivas y que dificulten el desarrollo de resistencia, uno de los problemas más importantes que influye sobre el fracaso o la eficacia terapéutica. El desarrollo de nuevos antifúngicos deberá cubrir las necesidades de los tratamientos de un espectro cada vez más amplio de infecciones fúngicas y agentes que las producen. La terapia antifúngica con los nuevos triazoles debería estar dirigida a la enfermedad fúngica invasiva, que es actualmente una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el paciente inmunocomprometido. Sin embargo el número de antifúngicos disponibles en la práctica médica es muy escaso y ninguno cubre el amplio espectro de hongos involucrados en este tipo de infecciones. Por ello es necesario continuar la investigación sobre nuevos antifúngicos triazólicos, que sin duda la familia más prolífica en clínica humana.

Tabla 1 Actividad antifúngica *in vitro* de nuevos triazoles en desarrollo (rangos de CMI y CMI<sub>90</sub> en mg/L).

	CS-758	IVZ	RVZ	ABZ	R126638	KP-103	Syn-2869	T-8581	HQQ-3	ZJ-522
<i>Candida</i> spp.	0,008-1 <sup>36</sup>	0,015-2 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>113</sup>	-	<1 <sup>91</sup>	0,008->8 <sup>36</sup>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,125- 0,2 <sup>100</sup>	-
<i>Candida albicans</i>	<0,008 <sup>38</sup> <0,008-0,016 <sup>36</sup>	0,03->16 <sup>113</sup> CMI <sub>90</sub> 0,004 <sup>113</sup> CMI <sub>90</sub> ≤0,03 <sup>6</sup>	0,008-0,25 <sup>79</sup> CMI <sub>90</sub> 0,12 <sup>83</sup>	<0,03 <sup>69</sup>	-	0,002 <sup>42</sup>	<0,048-0,19 <sup>98</sup>	0,125-0,5 <sup>45</sup>	<0,063-2 <sup>100</sup>	0,031-0,125 <sup>102</sup>
<i>Candida glabrata</i>	<0,008 <sup>36</sup>	0,03->16 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>113</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>69</sup>	0,008-4 <sup>79</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>83</sup>	2 <sup>69</sup>	-	0,0124 <sup>42</sup>	<0,048->100 <sup>99</sup>	8-16 <sup>45</sup>	0,25 <sup>100</sup>	0,062-0,125 <sup>103</sup>
<i>Candida guilliermondii</i>	0,03-0,06 <sup>36</sup>	-	-	-	-	0,0039 <sup>42</sup>	0,09-0,39 <sup>99</sup>	0,5-4 <sup>45</sup>	-	-
<i>Candida krusei</i>	0,03-0,25 <sup>36</sup>	0,5->4 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>113</sup> 0,6-0-25 <sup>60</sup>	0,03-0,5 <sup>79</sup>	0,06-0,25 <sup>69</sup>	-	0,0442 <sup>42</sup>	0,09-0,19 <sup>99</sup>	4-32 <sup>45</sup>	0,25-1 <sup>91</sup>	-
<i>Candida kefyr</i>	<0,008 <sup>36</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	0,008-0,25 <sup>36</sup>	0,03->16 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,031 <sup>113</sup>	0,008-0,06 <sup>79</sup> CMI <sub>90</sub> 0,06 <sup>83</sup>	-	-	0,0197 <sup>42</sup>	-	0,25-1 <sup>45</sup>	<0,031-0,125 <sup>100</sup>	0,062-0,2 <sup>102</sup>
<i>Candida dubliniensis</i>	-	-	0,008 <sup>79</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	<0,008-0,06 <sup>36</sup>	2->16 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,063 <sup>113</sup>	0,008-2 <sup>79</sup> CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>83</sup>	-	-	0,0157 <sup>42</sup>	<0,048-0,19 <sup>99</sup>	0,25-1 <sup>45</sup>	<0,063 <sup>91</sup>	0,016-0,03 <sup>102</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,016 <sup>38</sup> <0,008-0,016 <sup>36</sup>	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>81,84</sup> CMI <sub>90</sub> 0,065 <sup>72</sup>	0,0012-1,25 <sup>73</sup>	-	-	<0,048-0,019 <sup>9</sup>	2-16 <sup>459</sup>	0,125-2 <sup>100</sup>	0,0062-2 <sup>102</sup>
<i>Cryptococcus gattii</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>72</sup>	0,04 <sup>72</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon</i> spp.	-	<0,015-0,5 <sup>58</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon asahii</i>	0,03 <sup>36</sup>	0,136 <sup>53</sup> 0,06 <sup>69</sup>	0,125-16	0,06 <sup>69</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon coremiiforme</i>	-	-	0,06-0,12 <sup>114</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Saprochaete capitata</i>	-	0,136 <sup>53</sup> <0,015-0,5 <sup>54</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pichia</i> spp.	-	0,065 <sup>57</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhodotorula</i> spp.	-	0,033 <sup>57</sup>	0,12-8 <sup>85</sup> CMI <sub>90</sub> 1 <sup>86</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	-	0,125-2 <sup>58</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>86</sup> CMI <sub>90</sub> 8 <sup>85</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	<0,015-1 <sup>58</sup> 0,03-1 <sup>57</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Malassezia</i> spp.	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	≤0,06 <sup>94</sup>	<0,001-1 <sup>36</sup>	-	-	-	-	-
<i>Malassezia furfur</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,02 <sup>114</sup>	≤0,06 <sup>94</sup>	-	0,025-0,178 <sup>42</sup>	-	-	-	-
<i>Malassezia globosa</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,02 <sup>114</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Malassezia pachydermatis</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	≤0,06 <sup>94</sup>	-	0,071 <sup>42</sup>	-	-	-	-
<i>Malassezia sympodialis</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	≤0,06 <sup>94</sup>	-	-	-	-	-	-

Tabla 1 Actividad antifúngica *in vitro* de nuevos triazoles en desarrollo (rangos de CMI y CMI<sub>90</sub> en mg/L) (cont.).

	CS-758	IVZ	RVZ	ABZ	R126638	KP-103	Syn-2869	T-8581	HQQ-3	ZJ-522
<i>Malassezia sloffiae</i>	-	-	-	≤0,06 <sup>94</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Malassezia restricta</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Aspergillus flavus</i>	0,25 <sup>38</sup> <0,016-0,06 <sup>36</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>115</sup> 0,5-2 <sup>52</sup> 0,125-2 <sup>53</sup> 0,5-2 <sup>51</sup> 0,732 <sup>51</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>83</sup> CMI <sub>90</sub> 1 <sup>116</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>94</sup>	-	-	<0,048-0,39 <sup>99</sup>	-	-	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,063 <sup>38</sup> <0,016-0,12 <sup>36</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>115</sup> 0,125-1 <sup>52</sup> 0,125-2 <sup>51,57</sup> 0,578 <sup>51</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>83</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>116</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>94</sup>	-	-	<0,048-0,19 <sup>99</sup>	2-128 <sup>45</sup>	1-2 <sup>91</sup>	16-32 <sup>102</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	0,03-0,06 <sup>36</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>115</sup> 0,25-8 <sup>52</sup> 0,25-2 <sup>57</sup> 0,25-0,5 <sup>51</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>82,116</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>94</sup>	-	-	0,09-0,39 <sup>99</sup>	-	-	-
<i>Aspergillus terreus</i>	0,03 <sup>36</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125-1 <sup>52</sup> 0,25-1 <sup>57</sup> 0,46 <sup>5</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>82</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>116</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Absidia corymbifera</i>	-	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup>	-	-	-	0,25-1 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Alternaria</i> spp.	-	-	CMI <sub>90</sub> >8 <sup>82</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cladiophialophora bantiana</i>	-	-	-	-	-	-	<0,03-1 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	-	0,5-4	0,125-4	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cladosporium carrioni</i>	-	-	-	-	-	-	<0,03-0,12 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Acremonium</i> spp.	-	-	CMI <sub>90</sub> 4 <sup>91</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Exophiala</i> spp.	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>78</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Exophiala dermatitidis</i>	-	-	-	-	-	-	0,12-1 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Fonsecaea</i> spp.	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>59</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	-	0,226 <sup>59</sup>	-	-	-	-	0,06-0,5 <sup>44</sup>	-	0,5-2 <sup>100</sup>	1-4 <sup>102</sup>
<i>Fonsecaea monophora</i>	-	0,184 <sup>59</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fonsecaea rubica</i>	-	0,17 <sup>59</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fusarium</i> spp.	-	2->16 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup> , >8 <sup>116</sup> >8 <sup>84</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fusarium solani</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> >8 <sup>82</sup>	>16 <sup>74</sup>	-	-	>16 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Mucor</i> spp.	-	0,25->16 <sup>53</sup>	>8 <sup>84</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	-	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>78</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhizopus</i> spp.	-	0,5->16 <sup>53</sup>	1 <sup>84</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhizopus oryzae</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>82</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Absidia</i> spp.	-	0,5->1 <sup>53</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>78</sup>	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 1	Actividad antifúngica <i>in vitro</i> de nuevos triazoles en desarrollo (rangos de CMI y CMI <sub>90</sub> en mg/L) (cont.).									
	CS-758	IVZ	RVZ	ABZ	R126638	KP-103	Syn-2869	T-8581	HQQ-3	ZJ-522
<i>Alternaria alternata</i>	-	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cunninghamella</i> spp.	-	0,5->8 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> >16 <sup>117</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria minutispora</i>	-	-	-	1,68 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria boydii</i>	-	CMI <sub>90</sub> 4 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 4 <sup>78</sup>	2,28 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria angusta</i>	-	-	-	3,36 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria fusioidea</i>	-	-	-	2,82 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria elipsoidea</i>	-	-	-	1,78 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	0,06-8 <sup>53</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>77</sup> CMI <sub>90</sub> >8 <sup>82</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>77</sup>	-	-	0,5-2 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Scedosporium auranticum</i>	-	-	-	5,38 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Lomentospora prolificans</i>	-	4-16 <sup>53</sup>	CMI <sub>90</sub> 16 <sup>77</sup> CMI <sub>90</sub> >8 <sup>82</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>77</sup>	-	-	>16 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Syncephalastrum</i> spp.	-	0,125-4 <sup>53</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Epidermophyton floccosum</i>	-	-	0,015-1 <sup>118</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>119</sup>	<0,004-2 <sup>36</sup>	0,0078 <sup>42</sup>	-	-	-	-
<i>Paecilomyces variotii</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> >8 <sup>78,82</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	-	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>78</sup>	0,37 <sup>84</sup> CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup> CMI <sub>90</sub> 4 <sup>82</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Chaetomium globosum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Syctalydium lignicola</i>	-	-	-	>16 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Neoscytalidium dimidiatum</i>	-	-	-	2->16 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>82</sup>	-	-	-	>16 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Sporothrix schenkii</i>	-	-	-	-	-	-	<0,03->16 <sup>44</sup>	-	-	0,25-2 <sup>102</sup>
<i>Microsporium audouinii</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>119</sup>	<0,004-0,25 <sup>36</sup>	-	-	-	-	-
<i>Microsporium canis</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>119</sup>	<0,004-0,5 <sup>36</sup>	0,0313 <sup>42</sup>	<0,048 <sup>99</sup>	-	<0,125-2 <sup>100</sup>	0,25-0,5 <sup>102</sup>
<i>Microsporium gypseum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>119</sup>	-	0,0422 <sup>42</sup>	-	-	-	4 <sup>102</sup>
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>119</sup>	<0,063-2 <sup>36</sup>	0,0625-0,5 <sup>42</sup>	0,048-0,78 <sup>99</sup>	-	-	0,5-2 <sup>102</sup>
<i>Trichophyton rubrum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>119</sup>	<0,004-2 <sup>36</sup>	0,0156-0,5 <sup>51</sup>	<0,048 <sup>99</sup>	-	-	0,5
<i>Trichophyton interdigitale</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>119</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichophyton tonsurans</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>119</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichophyton verrucosum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,03 <sup>119</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichophyton violaceum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>119</sup>	<0,004-32 <sup>36</sup>	0,056 <sup>42</sup>	-	-	-	-

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* 2014;31:42-4
2. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001;33:1692-6.
3. Ponton J, Ruchel R, Clemons KV, Coleman DC, Grillot R, Guarro J, et al. Emerging pathogens. *Med Mycol* 2000;38 (Suppl 1):225-6.
4. Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000;17:73-81.
5. Garcia-Ruiz JC. Micosis en el paciente hematológico. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:13-6
6. de Pauw B. Is there a need for new antifungal agents? *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl 2):23-2.
7. Nicod LP, Pache JC, Howarth N. Fungal infections in transplant recipients. *Eur Respir J* 2001;17:133-40.
8. Kappe R, Rimek D. Fungal diseases. *Prog Drug Res* 2003; special number:13-38.
9. Kontoyiannis DP, Mantadakis E, Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J Hosp Infect* 2003;53:243-58.
10. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Leon C, Olaechea P, Cerdá E, Bermejo B, et al. Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multicenter study of 1,562 patients. *Med Clin (Barc)* 2003;121:161-6
11. Santamaría-Jáuregui JM, Zubero-Sulibarria Z. Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos anti-retrovirales de gran eficacia. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:5-8
12. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 (Suppl)1:7-10.
13. Carrillo-Muñoz AJ, Pemán J, Gobernado M. Nuevos antifúngicos. Presente y futuro. *Rev Esp Quimioter* 1999; 12: 181-204.
14. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:4-7.
15. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Lopez-Ribot JL. Current developments in antifungal agents: present and future. *Curr Med Chem Ant Infect Agents* 2004;3:297-323.
16. Shetty A, Barnes RA. New developments in antifungal strategy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:269-77.
17. Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:187-21.
18. Aperis G, Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:579-60.
19. Chen A, Sobel JD. Emerging azole antifungals. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10: 21-33.
20. Roilides E, Lyman CA, Panagopoulou P, Chanock S. Immunomodulation of invasive fungal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:193-219.
21. Baddeley JW, Pappas PG. Antifungal combination therapy: clinical potential. *Drugs* 2005;65:1461-8.
22. Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *J Antimicrob Chemother* 2004;54:854-6.
23. Ichikawa T, Yamada M, Yamaguchi M, Kitazaki T, Matsushita Y, Higashikawa K, et al. Optically active antifungal azoles. XIII. Synthesis of stereoisomers and metabolites of 1-[[1R,2R]-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone (TAK-456). *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001;49:1110-19.
24. Ichikawa T, Kitazaki T, Matsushita Y, Kitazaki T, Matsushita Y, Higashikawa K, et al. Optically active antifungal azoles. XII. Synthesis and antifungal activity of the water-soluble prodrugs of 1-[[1R,2R]-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001;49:1102-9.
25. Hossain MA, Ghannoum MA. New developments in chemotherapy for non-invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;10:1501-11
26. Ohwada J, Tsukazaki M, Hayase T, Oikawa N, Isshiki Y, Fukuda H et al. Design, synthesis and antifungal activity of a novel water soluble prodrug of antifungal triazole. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13:191-6
27. Espinel-Ingroff A. Novel antifungal agents, targets or therapeutic strategies for the treatment of invasive fungal diseases: a review of the literature (2005-2009). *Rev Iberoam Micol* 2009;26:15-2.
28. Sztanke K, Tuzimski T, Rzymowska J, Pasternak K, Kandefer-Szersze M. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2008;43:404-19.
29. Shalini K, Kumar N, Drabu S, Sharma PK. Advances in synthetic approach to and antifungal activity triazoles. *Beilstein J Org Chem* 2011;7:668-77.
30. Vanden Bossche H, Ausma J, Bohets H, Vermuyten K, Willemsens G, Marichal P et al. The novel azole R126638 is a selective inhibitor of ergosterol synthesis in *Candida albicans*, *Trichophyton* spp., and *Microsporium canis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3272-8.
31. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra P, Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:130-9.
32. Loeffler J, Stevens DA. Antifungal drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;36(S1):31-41.
33. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Maares J, Heep M, Spickerman J, Weidekamm E et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:286-93.
34. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, Schleimer M, Weidekamm E, Brown T, et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50,100 and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200 and 400 milligrams) of its prodrug,

- BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:279-85.
35. Imbof A, Schaer DJ, Schwarz U, Schanz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006;138:739-42
36. Kamai Y, Kubota M, Fukuoka T, Kamai Y, Maeda N, Hosokawa T, et al. Efficacy of CS-758, a novel triazole, against experimental fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:601-6.
37. Konosu T, Oida S, Nakamura Y, Seki S, Uchida T, Somada A, et al. Synthesis and in vitro antifungal activities of novel triazole antifungal agent CS-758. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001;49:1647-50.
38. Kamai Y, Harasaki T, Fukuoka T, Ohya S, Uchida K, Yamaguchi H et al. In vitro and in vivo activities of CS-758 (R-120758), a new triazole antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:367-70.
39. Tatsumi Y, Yokoo M, Senda H, Kakehi K. Therapeutic efficacy of topically applied KP-103 against experimental tinea unguium in guinea pigs in comparison with amorolfine and terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3797-801.
40. Tatsumi Y, Yokoo M, Arika T, Yamaguchi H. In vivo fungicidal effect of KP-103 in a guinea pig model of interdigital tinea pedis determined by using a new method for removing the antimycotic carryover effect. *Microbiol Immunol* 2002;46:433-9.
41. Tatsumi Y, Yokoo M, Arika T, Yamaguchi H. KP-103, a novel triazole derivative, is effective in preventing relapse and successfully treating experimental interdigital tinea pedis and tinea corporis in guinea pigs. *Microbiol Immunol* 2002;46:425-32.
42. Tatsumi Y, Yokoo M, Arika T, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of KP-103, a novel triazole derivative, and its therapeutic efficacy against experimental plantar tinea pedis and cutaneous candidiasis in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1493-9.
43. Khan JK, Montaseri H, Poglod M, Bu HZ, Zuo Z, Salama SM, et al. Interspecies comparison of pharmacokinetics of the novel triazole antifungal agent SYN-2869 and its derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:910-5.
44. Johnson EM, Szekely A, Warnock DW. In vitro activity of Syn-2869, a novel triazole agent, against emerging and less common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1260-3.
45. Yotsuji A, Shimizu K, Araki H, Fujimaki K, Nishida N, Hori R et al. T-8581, a new orally and parenterally active triazole antifungal agent: in vitro and in vivo evaluations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:30-4.
46. Schell WA, De Almeida GM, Dodge RK, Okonogi K, Perfect JR. In vitro and in vivo efficacy of the triazole TAK-187 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2630-2.
47. Yamada H, Tsuda T, Watanabe T, Kusakabe S, Mochizuki H. Antifungal activity of D0870 against murine infections and its mechanism of action. *Chemother* 1998;44:112-20.
48. Fidel PL Jr, Cutright JL, Sobel JD. Efficacy of D0870 treatment of experimental *Candida* vaginitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1455-9.
49. Venkateswarlu K, Denning DW, Kelly SL. In-vitro activity of D0870, a new triazole antifungal drug, in comparison with fluconazole and itraconazole against *Aspergillus fumigatus* and *Candida krusei*. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:731-6.
50. Seyedmousavi S, Verweij PE, Mouton JW. Isavuconazole, a broad-spectrum triazole for the treatment of systemic fungal diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:9-27.
51. Warn PA, Sharp A, Mosquera J, Spickermann J, Schmitt-Hoffmann A, Heep M, et al. Comparative in vivo activity of BAL4815, the active component of the prodrug BAL8557, in a neutropenic murine model of disseminated *Aspergillus flavus*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1198-207.
52. Perkhofers S, Lechner V, Lass-Flörl C. In vitro activity of isavuconazole against *Aspergillus* species and zygomycetes according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1645-7.
53. Guinea J, Peláez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole and fluconazole against 1007 isolates of Zygomycete, *Candida*, *Aspergillus* and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1396-400.
54. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Dietrich RR, Jones RN, Pfaller MA. Isavuconazole and nine comparator antifungal susceptibility profiles for common and uncommon *Candida* species collected in 2012: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Mycopathologia*. 2014;178:1-9.
55. Chowdhary A, Kathuria S, Singh PK, Sharma B, Dolatabadi S, Hagen F, et al. Molecular characterization and in vitro antifungal susceptibility of 80 clinical isolates of mucormycetes in Delhi, India. *Mycoses* 2014;57 (Suppl 3):97-10
56. Espinel-Ingroff A, Chowdhary A, Gonzalez GM, Guinea J, Hagen F, Meis JF, et al. Multicenter study of isavuconazole MIC distributions and epidemiological cutoff values for the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex using the CLSI M27-A3 broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:666-8.
57. Thompsom GR, Widerhold NP, Sutton DA, Fothergill A, Patterson TF. In vitro activity of isavuconazole against *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Saccharomyces* and *Pichia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;64:79-83.
58. Guinea J, Recio S, Escribano P, Peláez T, Gama B, Bouza E. In vitro activities of isavuconazole and comparators against rare yeast pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;54:4012-1.
59. Najafzadeh MJ, Badali H, Illanit-Zaragozi MT, de Hoog GS, Meis JF. In vitro activities of eight antifungal drugs against 55 clinical isolates of *Fonsecaea* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1636-38.
60. Datta K, Rhee P, Byrnes E 3rd, Garcia-Effron G, Perlin DS, Staab JF, Marr KA. Isavuconazole activity against *Aspergillus lentulus*, *Neosartorya udagawae*, and *Cryptococcus gattii*, emerging fungal pathogens with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol* 2013;51:3090-3.

61. Gregson L, Goodwin J, Johnson A, McEntee L, Moore CB, Richardson M, et al. In vitro susceptibility of *Aspergillus fumigatus* to isavuconazole: correlation with itraconazole, voriconazole, and posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5778-80.
62. Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, Raterink K. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:416-25.
63. Cornely OA, Böhme A, Schmitt-Hoffmann A, Ullmann AJ. Safety and pharmacokinetics of isavuconazole as antifungal prophylaxis in acute myeloid leukemia patients with neutropenia: results of a phase 2, dose escalation study. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:2078-85
64. Peixoto D, Gagne LS, Hammond SP, Gilmore ET, Joyce AC, Soiffer RJ, et al. Isavuconazole treatment of a patient with disseminated mucormycosis. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1016-9
65. Viljoen J, Azie N, Schmitt-Hoffmann AH, Ghannoum M. A phase 2, randomized, double-blind, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of three dosing regimens of isavuconazole compared with fluconazole in patients with uncomplicated esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1671-9
66. Van Rossem K, Lowe JA. A Phase I, randomized, open-label crossover study to evaluate the safety and pharmacokinetics of 400 mg albaconazole administered to healthy participants as a tablet formulation versus a capsule formulation. *Clin Pharmacol* 2013;5:23-31.
67. Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11:165-74
68. González GM, Robledo E, Garza-González E, Elizondo M, González JG. Efficacy of albaconazole against *Candida albicans* in a vaginitis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4540-1
69. Arechavala AI, Bianchi MH, Robles AM, Santiso G, Negroni R. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levaduras aisladas de flujo vaginal. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:35-8.
70. Gilgado F, Serena C, Cano J, Gené J, Guarro J. Antifungal susceptibilities of the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4211-3.
71. Alves SH, Da Matta DA, Azevedo AC, Loreto ES, Boff E, Santurio JM, Guarro J. In vitro activities of new and conventional antimycotics against fluconazole-susceptible and non-susceptible Brazilian *Candida* spp. Isolates. *Mycoses* 2006;49:220-5
72. Trilles L, Fernández-Torres B, Lazéra Mdos S, Wanke B, Guarro J. In vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus gattii*. *J Clin Microbiol* 2004;42:4815-7.
73. Miller JL, Schell WA, Wills EA, Toffaletti DL, Boyce M, Benjamin DK Jr, et al. In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:384-7.
74. Garau M, Pereiro M Jr, del Palacio A. In vitro susceptibilities of *Malassezia* species to a new triazole, albaconazole (UR-9825), and other antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2342-4.
75. Capilla J, Yustes C, Mayayo E, Fernández B, Ortoneda M, Pastor FJ, et al. Efficacy of albaconazole (UR-9825) in treatment of disseminated *Scedosporium prolificans* infection in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1948-51.
76. Capilla J, Ortoneda M, Pastor FJ, Guarro J. In vitro antifungal activities of the new triazole UR-9825 against clinically important filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2635-7.
77. Carrillo AJ, Guarro J. In vitro activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2151-3
78. González GM. In vitro activities of isavuconazole against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. *Med Mycol* 2009;47:71-6.
79. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, René P, Bourgault AM, Lemieux C, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:55-62.
80. Watt K, Manzoni P, Cohen-Wolkowicz M, Rizzollo S, Boano E, Jacqz-Aigrain E, et al. Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. *Curr Drug Metab* 2013;14:193-202.
81. Mdodo R, Moser SA, Jaoko W, Baddley J, Pappas P, Kempf MC, et al. Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* cerebrospinal fluid isolates from AIDS patients in Kenya. *Mycoses* 2011;54:438-42.
82. Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, García-Effrón G, Monzon A, Rodríguez-Tudela JL. In vitro activity of ravuconazole against 923 clinical isolates of nondermatophyte filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5136-8.
83. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008;46:2902-5.
84. Guinea J, Recio S, Escribano P, Torres-Narbona M, Peláez T, Sánchez-Carrillo C, et al. Rapid antifungal susceptibility determination for yeast isolates by use of Etest performed directly on blood samples from patients with fungemia. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2205-12.
85. Gómez-López A, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Susceptibility profile of 29 clinical isolates of *Rhodotorula* spp. and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:312-6.
86. Diekema DJ, Petroelje B, Messer SA, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula* species. *Clin Microbiol* 2005;43:476-8
87. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol* 2005;43:2163-7.
88. Perkins A, Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Rates of antifungal resistance among Spanish clinical

- cal isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1144-7.
89. Scheid LA, Mario DA, Kubiça TF, Santurio JM, Alves SH. In vitro activities of antifungal agents alone and in combination against fluconazole-susceptible and -resistant strains of *Candida dubliniensis*. *Braz J Infect Dis* 2012;16:78-81.
90. Gupta AK, Leonardi C, Stoltz RR, Pierce PF, Conetta B; Ravuconazole onychomycosis group. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:437-43.
91. Meerpoel L, Heeres J, Backx LJ, Van der Veken LJ, Hendrickx R, Coorens D, et al. Synthesis and in vitro and in vivo antifungal activity of the hydroxy metabolites of saperconazole. *Chem Med Chem* 2010;5:757-69.
92. Faergemann J, Ausma J, Borgers M. In vitro activity of R126638 and ketoconazole against *Malassezia* species. *Acta Derm Venereol* 2006;86:312-5.
93. Pierard-Franchimont C, Ausma J, Wouters L, Vroome V, Vandeplassche L, Borgers M et al. Activity of the triazole antifungal R126638 as assessed by corneofungimetry. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:50-6.
94. Odds F, Ausma J, Van Gerven F, Woestenborghs F, Meerpoel L, Heeres J, et al. In vitro and in vivo activities of the novel azole antifungal agent R126638. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:388-91.
95. Oida S, Tajima Y, Konosu T, Nakamura Y, Somada A, Tanaka T, et al. Synthesis and antifungal activities of R-102557 and related dioxane-triazole derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2000;48:694-707.
96. Tanaka T, Takeda N, Konosu T, Yasuda H, Oida S, et al. Triazole antifungals. V. Synthesis and antifungal activities of some amides related to 3-acylamino-2-aryl-1-triazolyl-2-butanol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992;40:661-5.
97. Konosu T, Takeda N, Tajima Y, Yasuda H, Oida S, et al. Synthesis and antifungal activities of some thiolane-triazole derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1990;38:1258-65.
98. Kamai Y, Harasaki T, Fukuoka T, Ohya S, Uchida K, Yamaguchi H, et al. In vitro and in vivo activities of CS-758 (R-120758), a new triazole antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:367-70.
99. Salama SM, Atwal H, Gandhi A, Simon J, Poglod M, Montaseri H, et al. In vitro and in vivo activities of syn2836, syn2869, syn2903, and syn2921: new series of triazole antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2420-6.
100. Zhao JX, Cao YY, Quan H, Liu CM, He QQ, Wu QY et al. In vitro and in vivo activities of HQQ-3, a new triazole antifungal agent. *Biol Pharm Bull* 2006;29:2031-4.
101. Takahata S, Okutomi T, Ohtsuka K, Hoshiko S, Uchida K, Yamaguchi H. In vitro and in vivo antifungal activities of FX0685, a novel triazole antifungal agent with potent activity against fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Med Mycol* 2005;43:227-33.
102. Gao PH, Cao YB, Xu Z, Zhang JD, Zhang WN, Wang Y, et al. In vitro antifungal activity of ZJ-522, a new triazole restructured from fluconazole and butenafine against clinically important fungi in comparison with fluconazole and butenafine. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1414-1.
103. Tsuchimori N, Hayashi R, Kitamoto N, Asai K, Kitazaki T, Iizawa Y et al. In vitro and in vivo antifungal activities of TAK-456, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1388-293.
104. Hayashi R, Kitamoto N, Iizawa Y, Ichikawa T, Itoh K, Kitazaki T, et al. Efficacy of TAK-457, a novel intravenous triazole, against invasive pulmonary Aspergillosis in neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:283-7.
105. El-Hawash SA, Habib NS, Kassem MA. Synthesis of some new quinoxalines and 1,2,4-triazolo[4,3-a]-quinoxalines for evaluation of in vitro antitumor and antimicrobial activities. *Arch Pharm (Weinheim)* 2006;339:564-71.
106. Tandon VK, Maurya HK, Yadav DB, Tripathi A, Kumar M, Shukla PK. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,3-trisubstituted-1,4-dihydrobenzo[g]quinoxaline-5,10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents. *Bioorg Med Chem* 2006;14:6120-6.
107. Carta A, Loriga M, Paglietti G, Mattana A, Fiori PL, Mollicotti P et al. Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-*Candida* in vitro activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides. *Eur J Med Chem* 2004;39:195-203.
108. Mohamed BG, Abdel-Alim AA, Hussein MA. Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects. *Acta Pharm* 2006;56:31-48.
109. Mohamed BG, Hussein MA, Abdel-Alim AA, et al. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-alkyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazole derivatives. *Arch Pharm Res* 2006;29:26-33.
110. Calderone V, Giorgi I, Livi O, et al. Benzoyl and/or benzyl substituted 1,2,3-triazoles as potassium channel activators. VIII. *Eur J Med Chem* 2005;40:521-8.
111. Ozkirimli S, Apak TI, Kiraz M, Yegenoglu Y. Synthesis of new triazolyl-N,N-dialkyldithiocarbamates as antifungal agents. *Arch Pharm Res* 2005;28:121.
112. Banfi E, Scialino G, Zampieri D, et al. Antifungal and antimycobacterial activity of new imidazole and triazole derivatives. A combined experimental and computational approach. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:76-84.
113. Seifert H, Aubach U, Stefanik D, Cornely O. In vitro activities of isavuconazole and other antifungal agents against *Candida* bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1818-21.
114. Carrillo-Muñoz AJ, Rojas F, Tur-Tur C, Sosa MA, Diez GO, Espada CM, Payá MJ, Giusiano G. In vitro antifungal activity of topical and systemic antifungal drugs against *Malassezia* species. *Mycoses* 2013;56:571-5.
115. Warn PA, Sharp A, Denning DW. In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:135-13.

116. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003;41:3623-6.
117. Pastor FJ, Ruíz-Cendoya M, Pujol I, Mayayo E, Sutton DA, Guarro J. In vitro and in vivo antifungal susceptibilities of the Mucoralean fungus *Cunninghamella*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4550-5.
118. Gupta AK, Kohli Y, Batra R. In vitro activities of posaconazole, ravuconazole, terbinafine, itraconazole and fluconazole against dermatophyte, yeast and non-dermatophyte species. *Med Mycol* 2005;43:179-85.
119. Fernández-Torres B, Carrillo-Muñoz AJ, Martín E, del Palacio A, Moore MB, Valverde A, Guarro J. In vitro of ten antifungal drugs against 508 strains of dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2524-8.

## Original

Diego Pablo Sánchez-Martínez<sup>1</sup>  
José Jesús Guillén-Pérez<sup>1</sup>  
Fernando Ignacio Sánchez-Martínez<sup>2</sup>  
Alberto Manuel Torres-Cantero<sup>1</sup>

# Variabilidad del consumo de antibióticos en una región sanitaria según áreas de salud y modelo de cobertura: sistema nacional de salud vs. mutualidad de funcionarios

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

<sup>2</sup>Departamento de Economía Aplicada, Facultad de Economía y Empresa, Universidad de Murcia.

## RESUMEN

**Introducción.** El objetivo de este estudio es analizar el consumo de antibióticos en la Región de Murcia en el contexto nacional y europeo en el año 2011 y su patrón de consumo en las distintas áreas de salud, y entre los usuarios del servicio regional de salud y los de la mutualidad de funcionarios civiles del estado (MUFACE).

**Métodos.** Estudio observacional retrospectivo referido a la dispensación de antibióticos mediante receta en la Región de Murcia durante el año 2011. Se calcularon las tasas de consumo expresada en dosis diarias definidas (DDD) por mil habitantes/día (DHD) y las razones de utilización estandarizadas (RUE).

**Resultados.** La tasa de consumo de antibióticos en 2011 en la Región de Murcia fue de 30,05 DHD, muy superior a la media nacional (20,9 DHD) y a la de la Unión Europea (21,57 DHD). Las áreas de salud con mayor y menor tasa de consumo son, respectivamente Vega Alta (RUE: 124,44; IC95% 124,26 a 124,61) y Cartagena (RUE: 84,16; IC95% 84,10 a 84,22). Los usuarios mutualistas de la Región de Murcia tienen tasas de consumo superiores a las de los beneficiarios del servicio regional de salud (RUE: 105,01; IC95% 104,86 a 105,17).

**Conclusiones.** Existe una elevada prescripción de antibióticos en la Región de Murcia, observándose además una notable variabilidad entre las distintas áreas de salud, principalmente en el caso de cefalosporinas y macrólidos, que podría estar en parte asociada al nivel de frecuentación.

**Palabras clave:** Antibióticos, farmacoepidemiología, uso de medicamentos, variabilidad, prescripción.

## Variability in antibiotic consumption within a regional health service, according to health area and model of healthcare coverage: national health system vs. civil servants' mutual insurance society

### ABSTRACT

**Introduction.** The aim of this study is to describe antibiotic consumption in the Region of Murcia in 2011, within the Spanish and European context, as well as to analyze the differences within the Region, both between health areas, and between users of the regional health service and those protected by the civil servants' mutual insurance society (MUFACE).

**Methods.** Retrospective observational study of prescriptions dispensed by the pharmacies in the Region of Murcia during 2011. Consumption rates were expressed as defined daily doses (DDD) per 1,000 inhabitants/day and standardized consumption ratios (SCR).

**Results.** Overall antibiotics consumption rate in the Region of Murcia in 2011 was 30.05 DDD/1000/day (DID), which is much above the average rate for Spain (20.9 DID) and for the European Union (21.57 DID). Health areas within the Region with the highest and lowest consumption rate are, respectively, Vega Alta (SCR: 124.44; CI95% 124.26 to 124.61) and Cartagena (SCR:84.16; CI95% 84.10 to 84.22). Civil servants covered by the mutual society have higher consumption rates than users of the regional health service (SCR: 105.01; CI95% 104.86 to 105.17).

**Conclusions.** There is a high level of antibiotic prescription in the Region of Murcia Region in relative terms. A great variability in antibiotics consumption was observed between the different health areas, which might be related to the higher rate of the frequency of visits. The highest amount of variability in antibiotics prescription was found in cephalosporins and macrolides.

**Keywords:** Antibiotics, pharmacoepidemiology, drug utilization, variability, prescription.

Correspondencia:  
Diego Pablo Sánchez Martínez  
Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia,  
Campus Universitario de Espinardo. Murcia, España.  
Tfno. 968803007.  
E-mail: dgpbsanchez@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El uso excesivo e inadecuado de antibióticos es motivo de preocupación a nivel mundial y es la causa más importante de resistencias bacterianas en nuestro entorno, existiendo una clara correlación entre el uso de antibióticos y la prevalencia de cepas resistentes<sup>1</sup>. Estas resistencias bacterianas constituyen un problema de salud pública que repercute en el aumento de la morbilidad, la carga de enfermedad y la mortalidad<sup>2</sup>.

El uso de antibióticos ha sido objeto de especial seguimiento desde la puesta en marcha en 2001 del proyecto europeo ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). España, que en 1997 se situaba entre los países europeos con mayor consumo de antibióticos, había reducido sus niveles de consumo en casi un 20% en 2002; si bien entre dicha fecha y 2009 se registró un repunte cercano al 10%<sup>3</sup>.

Existe evidencia en España de que la prescripción de antibióticos presenta una gran variabilidad en cuanto a la cantidad de antibióticos prescritos, la estructura o patrón de prescripción, la duración de los tratamientos, la dosificación, las pautas de administración e incluso la vía de administración<sup>4</sup>. Esta variabilidad se puede relacionar con factores dependientes del médico prescriptor (grado de especialización, presión de la industria farmacéutica, tamaño de cupo,...) y factores relativos al paciente (frecuentación, edad, sexo)<sup>5</sup>.

El objetivo principal de este trabajo es analizar el consumo de antibióticos en la Región de Murcia en el contexto nacional y europeo en el año 2011, así como las diferencias que dicho consumo presenta en las distintas áreas de salud, y entre los usuarios del servicio regional de salud y de la Mutualidad de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional retrospectivo referido a la dispensación de antibacterianos en las farmacias de la Región de Murcia mediante receta del Servicio Murciano de Salud (SMS) y de MUFACE, durante el año 2011, correspondientes a prescripciones de atención primaria, especializada y hospitalaria.

Los datos de consumo de la Región de Murcia se obtuvieron de la base de datos de facturación de recetas del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia. Los datos de población anual para la estimación de prevalencias se han obtenido del Servicio de Planificación de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia y del Servicio Provincial de MUFACE en Murcia.

Los datos nacionales y europeos de consumo de antibióticos se extrajeron de la base de datos ESAC-Net<sup>6</sup> y los de población de Eurostat<sup>7</sup>.

En la figura 1 se muestra la estructura poblacional de las distintas áreas de salud de la Región de Murcia, de los beneficiarios de MUFACE en Murcia, de España y de la Unión Europea en 2011.

Se ha estudiado el consumo de antibióticos de uso sistémico, grupo J01 de la clasificación ATC, durante el año 2011, agrupando los epígrafes de la ATC sobre la base de la relevancia terapéutica y su uso en clínica tal como queda reflejado en la tabla 1. Los resultados se expresan en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD). La dosis diaria definida (DDD) es una unidad técnica de medida que establece el Centro Colaborador para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, y se define como la dosis habitual de mantenimiento en adultos para su principal indicación por día (tabla 1). El uso de las DHD permite la comparación del uso de medicamentos en diferentes regiones y en el tiempo sin que dicha comparación se vea influida por las diferencias de mercado respecto al número de formas farmacéuticas o la concentración de principio activo de los envases.

Las variables objeto de estudio fueron las siguientes: número de envases, gasto total, zona básica de salud, edad, sexo, grupo terapéutico, principio activo y tipo de prestación farmacéutica.

Para la comparación de las tasas de consumo se calcularon las razones de utilización estandarizadas (RUE), que relacionan los consumos observados (DHD observadas) con una estimación de las DHD esperadas si sus efectivos poblacionales tuviesen los niveles de consumo registrados en una población estándar (método indirecto de estandarización)<sup>8</sup>. Para su cálculo se utilizaron las tasas específicas del SMS para 2011. Así una RUE de 150 se interpreta como un nivel de consumo un 50% superior al consumo medio del conjunto de los usuarios del SMS.

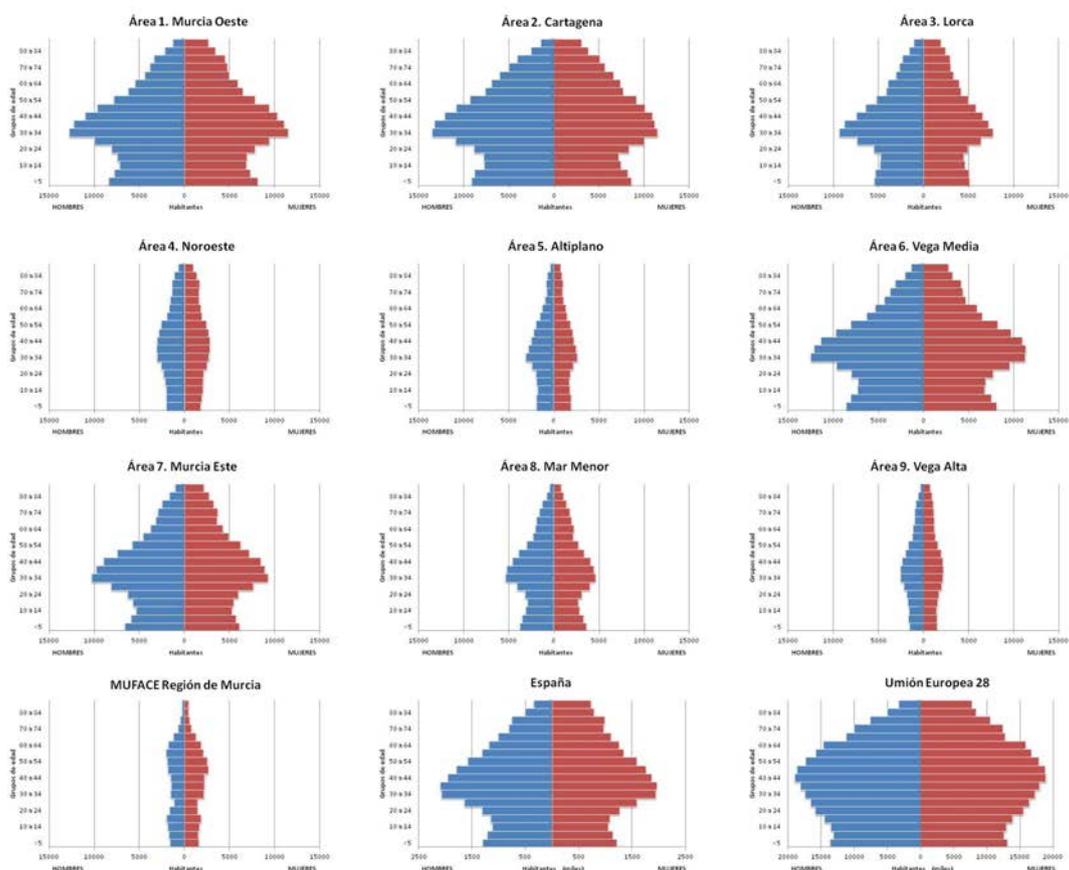
Se calcularon las tasas y razones estandarizadas de consumo para cada una de las áreas de salud y para los usuarios de MUFACE en la Región y las razones estandarizadas para el total del Sistema Nacional de Salud (España) y para la Unión Europea (UE-28), a partir de los datos de ESAC-Net.

Finalmente se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para analizar las asociaciones entre el consumo de antibióticos y las variables: nivel de frecuentación, tamaño de cupo, densidad de población y número de farmacias por habitante<sup>9</sup>. Se comprobó la distribución normal de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

## RESULTADOS

Se analizaron más de 1,5 millones de recetas correspondientes a la dispensación de antibióticos en las farmacias de la Región de Murcia, de los que 375.769 correspondían a envases de la combinación amoxicilina con ácido clavulánico en sus distintas presentaciones y 191.511 a envases de azitromicina, como los dos principios activos de mayor consumo en 2011 (tabla 1).

La tasa bruta de consumo de antibióticos con receta en la Región de Murcia el año 2011 ascendió a 30,05 DHD, un dato muy superior al comunicado a nivel nacional (20,9 DHD) y al de la Unión Europea (21,57 DHD), como muestra la figura 2.



**Figura 1** Pirámides de población de las áreas de salud de la Región de Murcia, de los beneficiarios de MUFACE en Murcia, de España y la Unión Europea en 2011.

En la tabla 2 se puede observar como, por áreas de salud, la RUE osciló entre un valor de 84,16 (IC 95% 84,10 a 84,22) para el área II (Cartagena) y un valor de 124,44 (IC 95% 124,26 a 124,60) en el área IX (Vega Alta), lo que se corresponde con tasas brutas de consumo de 25,35 DHD y 37,18 DHD respectivamente (figura 3).

Durante el periodo estudiado el subgrupo de antibióticos más dispensado por las farmacias de la Región de Murcia fue el de las penicilinas, 16,15 DHD, lo que equivale a un 54,14% del total de antibióticos. En todas las áreas de salud fue éste el tratamiento más frecuente, como se muestra en la tabla 2 y figura 2. Penicilinas, cefalosporinas y macrólidos sumaron más del 80% de todos los antibióticos consumidos en 2011 en todas las áreas de salud. La mayor variabilidad entre áreas de salud se observó en las cefalosporinas, tal como se muestra en la figura 4, con una RUE menor de 51,52 (IC95% 15,25 a 51,79) en el área V (Altiplano) y una RUE mayor de 149,83 (IC95% 149,34 a 150,32) en el área IX (Vega Alta).

Especialmente significativo es el consumo en la Región de Murcia de combinaciones de penicilinas y quinolonas, que duplica los niveles de la Unión Europea (figura 4).

En la tabla 2 se observa cómo la utilización de antibióticos por parte de los mutualistas fue un 5% superior a la realizada por los usuarios del SMS, destacando el mayor uso de cefalosporinas y macrólidos, en torno al 40% más que en el SMS, y el menor uso relativo de penicilinas de amplio espectro (RUE 75,11, IC95% 74,8 a 75,42) y combinaciones de penicilinas (RUE 90,41, IC95% 90,16 a 90,66).

Con respecto a la variabilidad, las tasas de consumo de las distintas áreas de salud de la Región de Murcia muestran una fuerte asociación significativa con la frecuentación registrada en consultas de atención primaria (0,712,  $p=0,031$ ), mientras que no se observa correlación con otras variables como la densidad de población, el tamaño de cupo o el número de farmacias por habitante (tabla 3).

## DISCUSIÓN

La tasa de consumo de antibióticos en la Región de Murcia durante el año 2011 se sitúa muy por encima de la encontrada en estudios similares realizados en otras comunidades autóno-

Grupo ATC	DDD	SMS		Mutualistas	
		Envases	DHD	Envases	DHD
<b>Antibacterianos para uso sistémico (J01)</b>					
<b>Penicilinas con amplio espectro (J01CA)</b>					
Ampicilina (J01CA01)	2000	1.086	0,01	25	0,01
Amoxicilina (J01CA04)	1000	147.536	5,45	5.249	4,17
<b>Asociaciones de penicilinas, incl. inhibidores de la betalactamasa (J01CR)</b>					
Amoxicilina + Ácido clavulánico (J01CR02)	2000	362.290	10,42	13.479	9,64
<b>Cefalosporinas y monobactámicos (J01D)</b>					
Cefalexina (J01DB01)	2000	811	0,00	129	0,02
Cefalotina (J01DB03)	4000	29	0,00		
Cefazolina (J01DB04)	3000	54	0,00		
Cefadroxilo (J01DB05)	2000	1557	0,01	70	0,02
Cefoxitina (J01DC01)	6000	5	0,00		
Cefuroxima (J01DC02)	3000	75.231	2,33	4.057	3,01
Cefaclor (J01DC04)	1000	3.189	0,12	190	0,19
Cefonicida (J01CD06)	1000	31.143	0,06	1.192	0,06
Cefotaxima (J01DD01)	4000	107	0,00		
Ceftazidima (J01DD02)	4000	482	0,00	12	0,00
Ceftriaxona (J01DD04)	2000	533	0,00	18	0,00
Cefixima (J01DD08)	400	55.841	1,51	3.810	2,41
Cefpodoxima (J01DD13)	400	2.186	0,04	153	0,07
Ceftibuteno (J01DD14)	400	169	0,00	9	0,01
Cefditoren (J01DD16)	400	15.511	0,30	484	0,25
Cefepima (J01DE01)	2000	173	0,00		
Aztreonam (J01DF01)	4000	218	0,00	16	0,00
<b>Macrólidos y lincosamidas (J01F)</b>					
Eritromicina (J01FA01)	2000	8.428	0,07	314	0,07
Espiramicina (J01FA02)	3000	13.010	0,09	706	0,11
Roxitromicina (J01FA06)	300	620	0,01	94	0,03
Josamicina (J01FA07)	2000	3.441	0,09	307	0,18
Claritromicina (J01FA09)	500	31.299	1,06	2.326	1,79
Azitromicina (J01FA10)	300	180.852	2,58	10.659	3,69
Miocamicina (J01FA11)	1200	1.913	0,03	128	0,05
Telitromicina (J01FA15)	800	401	0,00	7	0,00
Clindamicina (J01FF01)	1800	19.981	0,23	767	0,23
Lincomicina (J01FF02)	1800	339	0,00	14	0,00

**Tabla 1** Definición de los grupos de antibióticos estudiados, con los principios activos que incluyen, dosis diaria definida y consumo en número de envases y DHD (dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día) de los usuarios del Servicio Murciano de Salud (SMS) y mutualistas, para cada uno de ellos (cont.)

Grupo ATC	DDD	SMS		Mutualistas	
		Envases	DHD	Envases	DHD
<b>Quinolonas (J01M)</b>					
Ofloxacino (J01MA01)	400	1.799	0,03	158	0,07
Ciprofloxacino (J01MA02)	1000	76.089	1,33	3.167	1,34
Norfloxacino (J01MA06)	800	16.822	0,23	562	0,20
Levofloxacino (J01MA12)	500	57.463	1,12	1.966	1,01
Moxifloxacino (J01MA14)	400	39.231	0,47	1.087	0,34
Ácido pipemídico (J01MB04)	800	1.424	0,03	44	0,02

mas: 23,2 DHD en Aragón en 2010<sup>10</sup>, 18 DHD en Castilla y León en 2010<sup>11</sup> o 21,43 DHD en la Comunidad Valenciana en 2011<sup>12</sup>.

Estos resultados confirman las conclusiones de estudios previos realizados en nuestro país. La Región de Murcia ocupaba ya en 2000 el primer lugar en consumo de antibióticos en España, con una tasa de 26,2 DHD que superaba en más de un 60% las de las comunidades con menor consumo: Baleares (15,9 DHD) y Madrid (16,4 DHD)<sup>13</sup>. En el año 2002 otro estudio realizado en 15 provincias españolas halló grandes diferencias cualitativas y cuantitativas en el consumo, con valores máximos para la tasa de consumo en las provincias del sureste (Murcia y Almería), que, a su vez, se asociaban con mayores tasas de resistencias<sup>14</sup>. Todo esto a pesar de que en las últimas décadas se han venido desarrollando varias campañas de uso racional de antibióticos<sup>15</sup> y desde el año 2009, el SMS viene participando en el proyecto Happy Audit, programa para la mejora en la atención de la infección respiratoria aguda en Atención Primaria, con el que, según datos de la administración regional, se habría conseguido disminuir un 30% el uso innecesario de antibióticos en la Región de Murcia<sup>16</sup>.

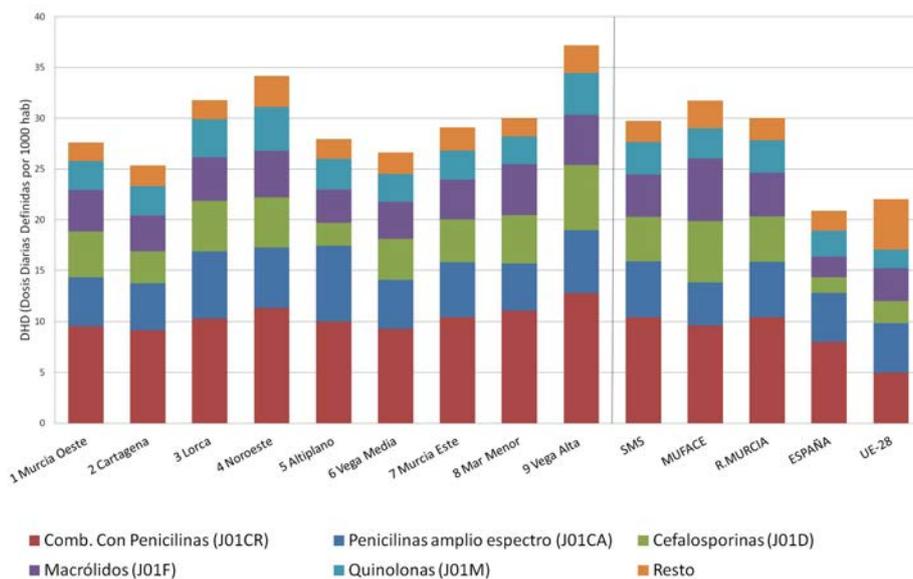
La variabilidad encontrada en la tasa de prescripción de antibióticos en las distintas áreas de salud de la Región de Murcia es muy similar a la observada en un estudio previo en el mismo ámbito para el caso del uso de hipolipemiantes<sup>17</sup> y podría estar en parte asociada al nivel de frecuentación en consultas de atención primaria, de acuerdo con los resultados de Serna et al<sup>5</sup>. Distintos trabajos efectuados en Reino Unido han mostrado que la reducción en la frecuentación de los pacientes con infecciones respiratorias se asocia con una reducción en la prescripción antibiótica<sup>18</sup>.

De cualquier modo los antibióticos son fármacos con numerosos ensayos clínicos por lo que la incertidumbre sobre su eficacia no debería ser causa de esta variabilidad encontrada en la prescripción antibiótica. Ésta, por el contrario, puede que esté más relacionada con la incertidumbre diagnóstica en la práctica clínica, a su vez influida por múltiples factores relacionados con el médico prescriptor, las características de los

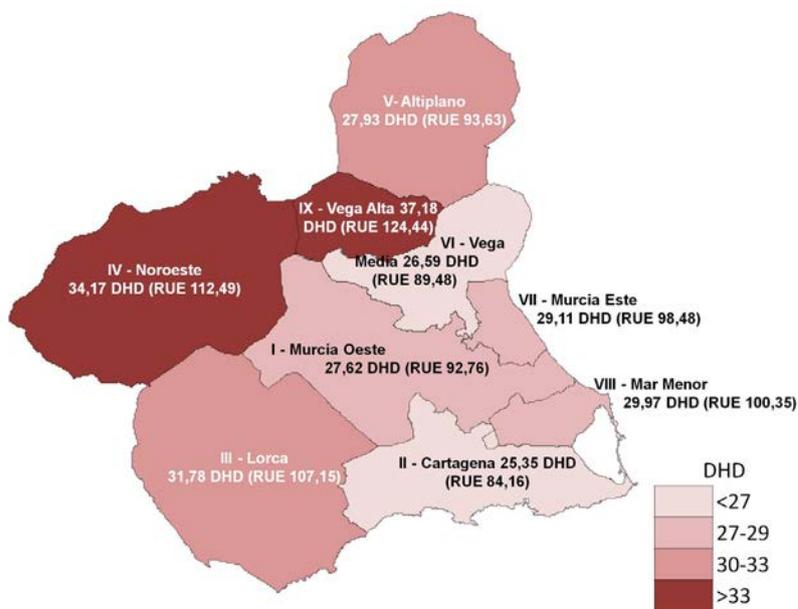
pacientes, los factores epidemiológicos e incluso la industria farmacéutica<sup>19</sup>. La edad y el sexo, la formación especializada, los años de ejercicio profesional, la situación laboral o el ámbito de trabajo del prescriptor son factores que podrían influir en esta variabilidad<sup>4</sup>, imposible de valorar en nuestro estudio al no estar disponible esa información en la base de datos utilizada.

Respecto a la comparación entre los dos modelos de provisión analizados en este estudio se ha observado la existencia de un mayor consumo de antibióticos por parte de los usuarios de MUFACE. También este resultado coincide con la escasa evidencia disponible en este ámbito. En un estudio realizado en el año 2003, en el que se comparaban indicadores de prestación farmacéutica en el mutualismo y en el Sistema Nacional de Salud (SNS)<sup>20</sup>, se detectó un mayor uso de antibióticos por parte de los beneficiarios de MUFACE, cuantificado en un 20% más de recetas por habitante, cuando para el total de medicamentos el número de recetas por habitante era algo superior en los beneficiarios del SNS. Esto sugiere un comportamiento diferencial en el consumo de estos medicamentos en particular, ya que en otro estudio realizado sobre el consumo de antihipertensivos en Extremadura<sup>21</sup> se observaron tasas de consumo muy superiores en la población adscrita al SNS respecto a los beneficiarios de MUFACE. La asistencia sanitaria prestada por las mutualidades en España se caracteriza por la ausencia de equipos de atención primaria, la libre elección de médico y el acceso directo a la medicina especializada. Estos factores podrían estar condicionando el patrón de prescripción/consumo en sus beneficiarios.

Por grupos terapéuticos las penicilinas constituyen el subgrupo más consumido en todos los países de Europa que colaboran en ESAC, variando su cuota sobre el total de antibióticos entre el 27,7 % de Alemania y el 62,4% de Dinamarca en el año 2011<sup>22</sup>. Dentro de estas, cabe destacar en la Región de Murcia el mayor consumo de combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de betalactamasas (J01CR), representadas por la asociación de amoxicilina con ácido clavulánico. Este mayor consumo no estaría justificado si tenemos en cuenta que las infecciones atendidas con mayor frecuencia en atención primaria son del tracto respiratorio<sup>23,24</sup>, producidas principalmente por



**Figura 2** Consumo de antibióticos en DHD (dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día) por subgrupo terapéutico, para las distintas áreas de salud, total de usuarios del SMS y MUFACE de la Región de Murcia, España y la Unión Europea en 2011.



**Figura 3** Tasa de consumo de antibióticos expresada en forma de dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día (DHD) en las áreas de salud de la Región de Murcia en 2011.

Tabla 2

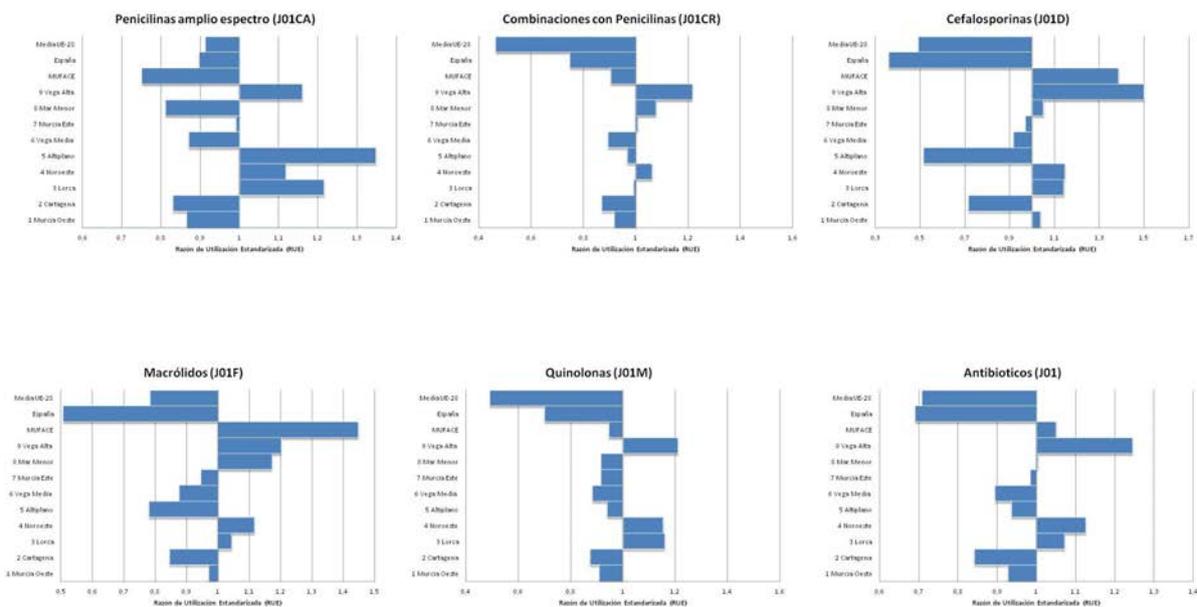
Consumo de antibióticos expresado en tasa bruta (DHD: dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día) y tasa estandarizada por edad y sexo (RUE: razones de utilización estandarizadas), para la Región de Murcia, España y Unión Europea en 2011.

	TOTAL ANTIBIOTICOS (J01)		Penicilinas amplio espectro (J01CA)		Combinaciones Penicilinas (J01CR)		Cefalosporinas y Monobactámicos (J01D)		Macrólidos y Lincosamidas (J01F)		Quinolonas (J01M)	
	DHD	RUE (IC 95%)	DHD	RUE (IC 95%)	DHD	RUE (IC 95%)	DHD	RUE (IC 95%)	DHD	RUE (IC 95%)	DHD	RUE (IC 95%)
	Total SMS <sup>a</sup>	29,83	100	5,47	100	10,42	100	4,39	100	4,17	100	3,21
1 Murcia Oeste <sup>a</sup>	27,62	92,76 (92,69-92,83)	4,74	86,58 (86,43-86,74)	9,55	91,87 (91,75-91,98)	4,55	103,71 (103,52-103,9)	4,05	97,16 (96,97-97,34)	2,88	90,93 (90,73-91,14)
2 Cartagena <sup>a</sup>	25,35	84,16 (84,1-84,22)	4,56	82,99 (82,84-83,13)	9,16	87,06 (86,95-87,16)	3,15	71,5 (71,35-71,65)	3,55	84,61 (84,44-84,77)	2,9	87,35 (87,17-87,54)
3 Lorca <sup>a</sup>	31,78	107,15 (107,06-107,24)	6,58	121,55 (121,33-121,77)	10,30	99,2 (99,05-99,35)	4,97	114,13 (113,89-114,37)	4,32	104,37 (104,14-104,61)	3,72	115,97 (115,69-116,26)
4 Noroeste <sup>a</sup>	34,17	112,49 (112,35-112,62)	5,93	111,76 (111,43-112,09)	11,34	106,2 (105,98-106,43)	4,93	114,62 (114,25-114,99)	4,58	111,63 (111,25-112)	4,32	115,37 (114,97-115,77)
5 Altiplano <sup>a</sup>	27,94	93,63 (93,49-93,77)	7,39	134,8 (134,4-135,19)	10,02	96,71 (96,46-96,95)	2,29	51,52 (51,25-51,79)	3,27	78,03 (77,69-78,37)	2,99	93,97 (93,54-94,41)
6 Vega Media <sup>a</sup>	26,6	89,48 (89,41-89,55)	4,78	87,04 (86,88-87,19)	9,28	89,37 (89,26-89,49)	4,03	91,6 (91,42-91,77)	3,67	87,89 (87,71-88,06)	2,75	88,31 (88,1-88,52)
7 Murcia Este <sup>a</sup>	29,11	98,48 (98,4-98,56)	5,39	99,1 (98,91-99,29)	10,42	100,65 (100,51-100,78)	4,22	97,11 (96,9-97,31)	3,91	94,59 (94,38-94,8)	2,85	91,6 (91,36-91,83)
8 Mar Menor <sup>a</sup>	29,97	100,35 (100,23-100,46)	4,59	81,16 (80,93-81,39)	11,07	107,68 (107,49-107,88)	4,78	105,02 (104,73-105,32)	5,02	117,22 (116,9-117,54)	2,71	91,64 (91,3-91,98)
9 Vega Alta <sup>a</sup>	37,18	124,44 (124,26-124,61)	6,19	116,01 (115,62-116,4)	12,75	121,53 (121,25-121,82)	6,45	149,83 (149,34-150,32)	4,94	120,18 (119,73-120,63)	4,13	120,93 (120,43-121,43)
MUFACE Murcia <sup>b</sup>	31,73	105,01 (104,86-105,17)	4,18	75,11 (74,8-75,42)	9,64	90,41 (90,16-90,66)	6,04	138,56 (138,08-139,04)	6,16	144,77 (144,27-145,26)	2,98	94,59 (94,12-95,05)
Región de Murcia <sup>c</sup>	30,05	100,70 (100,68-100,72)	5,41	98,90 (78,83-98,87)	10,42	100,00 (99,95-100,05)	4,49	102,28 (102,20-102,36)	4,30	103,12 (103,04-103,20)	3,21	100,00 (99,91-100,09)
España	20,9	69,11 (69,1-69,11)	4,77	89,71 (89,7-89,72)	8,00	74,83 (74,82-74,84)	1,53	35,92 (35,91-35,93)	2,06	50,62 (50,61-50,63)	2,57	69,95 (69,94-69,97)
UE-28	21,57	70,44 (70,44-70,45)	4,86	90,19 (90,19-90,19)	5,00	46,38 (46,37-46,38)	2,11	49,1 (49,09-49,1)	3,25	78,49 (78,48-78,49)	1,82	48,79 (48,79-48,79)

<sup>a</sup>Datos de antibióticos dispensados con receta del Servicio Murciano de Salud (SMS) en las farmacias de la Región de Murcia.

<sup>b</sup>Datos de antibióticos dispensados con receta de MUFACE en las farmacias de la Región de Murcia.

<sup>c</sup>Datos de antibióticos dispensados con receta del SMS y de las mutualidades en las farmacias de la Región de Murcia.



**Figura 4** Razones de utilización estandarizadas (RUE) de los principales grupos de antibióticos para las 9 áreas de salud del Servicio Murciano de Salud, beneficiarios de MUFACE de la Región de Murcia, España y la Unión Europea en 2011.

Tabla 3	Correlaciones bivariantes entre consumo de antibióticos y frecuentación, tamaño de cupo, farmacias por habitante y densidad de población.				
		Frecuentación	Tamaño de cupo	Farmacias por habitante	Densidad población
	DHD	0,712*	-0,217	0,399	-0,5
	RUE	0,711*	-0,16	0,414	-0,0473

\*Correlación estadísticamente significativa al nivel de 0,05.

bacterias no productoras de betalactamasas como *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus pneumoniae*. Las combinaciones con inhibidores de betalactamasas estarían indicadas en el tratamiento de infecciones por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli* u otros patógenos frecuentemente productores de betalactamasas. También se ha observado un elevado consumo relativo de quinolonas, consideradas por la Organización Mundial de la Salud como Antibióticos de Importancia Crítica (CIA)<sup>25</sup> y que constituyen un tratamiento alternativo en infecciones específicas y complicaciones, como puede ser el caso de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)<sup>26,27</sup>. Distintos estudios han demostrado la estrecha relación entre el consumo indiscriminado de estos antibióticos y el aumento de resistencias, principalmente en el sur de Europa<sup>2,28</sup>.

Entre los beneficiarios de MUFACE llama la atención un mayor consumo de cefalosporinas y macrólidos respecto a los usuarios del SMS, muy por encima de la media europea<sup>22</sup>. Este

hecho es de gran importancia ya que ambos grupos de antibióticos parece que juegan un papel principal en el desarrollo de las resistencias bacterianas<sup>1,29</sup>.

Por último, indicar que se han encontrado dispensaciones de antibióticos parenterales que, por sus características farmacodinámicas, obligan a la administración de varias dosis diarias, como puede ser el caso de ampicilina, aztreonam, cef tazidima y cefepima. Estos fármacos, más propios del entorno hospitalario, puede que sean utilizados en tratamientos antibióticos parenterales ambulatorios (TAPA)<sup>30</sup>, pero el hecho de que en la mayoría de los pacientes deban administrarse en más de 2 ocasiones al día hace probable que se estén utilizando en una posología que pueda favorecer una inadecuación terapéutica y el desarrollo de resistencias; es de destacar además que en la Región de Murcia sólo existe un área (la correspondiente a Lorca) con el proyecto TAPA y que comenzó a funcionar en 2011. Se deben tener en cuenta algunas limitaciones que son

comunes a los estudios de utilización de medicamentos que utilizan la misma metodología, en primer lugar, las derivadas de las fuentes de información de dispensación. La facturación de recetas responde a la dispensación de fármacos, pero no necesariamente a la prescripción médica, ni al consumo final del paciente, por lo que aunque a lo largo del trabajo se utilizan las palabras "utilización" y "consumo", lo que realmente se mide es la dispensación de medicamentos.

Los datos sólo reflejan el consumo extra hospitalario de antibióticos a través de recetas dispensadas por las farmacias de la Región de Murcia. Se desconoce la dispensación de antibióticos sin receta, fenómeno todavía muy extendido en algunas zonas de nuestro país<sup>31</sup>, así como los antibióticos prescritos en el ámbito intra-hospitalario y en el ámbito privado, por lo que el consumo real será necesariamente mayor que el obtenido. Tampoco se ha dispuesto de información sobre la indicación para la que los tratamientos fueron prescritos, por lo que no ha sido posible medir la adecuación del tratamiento.

Por otro lado, sólo se ha considerado una DDD para cada principio activo, cuando las dosis empleadas pueden ser distintas por indicación o edad del paciente. Un ejemplo es la DDD establecida para amoxicilina y amoxicilina con ácido clavulánico que es de 1 g, mientras que en la práctica clínica las dosis utilizadas son generalmente mayores. Una corrección de estos parámetros implicaría, por tanto, una disminución de los valores de DDD obtenidos en este estudio.

A pesar de las limitaciones, el estudio permite concluir que, en general, existe una elevada prescripción de antibióticos en la Región de Murcia en términos comparados, observándose además una notable variabilidad entre las distintas áreas de salud y entre los usuarios del Servicio Murciano de Salud y los beneficiarios de MUFACE, principalmente en el caso de las penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas y macrólidos. El aumento de las resistencias bacterianas, debido principalmente a un mal uso de los antibióticos, requiere de la implicación de todos los profesionales sanitarios, fundamentalmente mediante la participación en actividades de formación continuada encaminadas a facilitar la correcta prescripción de antibióticos; educando al paciente para erradicar la automedicación y aumentar el grado de cumplimiento terapéutico y eliminando la dispensación sin receta de antibióticos de la práctica farmacéutica".

## AGRADECIMIENTOS

A los revisores anónimos por sus correcciones y sugerencias lo que sin duda ha contribuido a la mejora final del trabajo. Al Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia y a la Servicio Provincial de MUFACE en Murcia, por su colaboración y ayuda a la hora de obtener los datos, imprescindibles para la realización de este trabajo.

## FINANCIACIÓN

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al, A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82.
2. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13.
3. Lázaro E, de Abajo F, Montero D. Uso de antibióticos en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 10 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antibioticos.pdf>, 2007.
4. Yagüe A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:78-84.
5. Serna MC, Real J, Ribes E, Marsal JR, Godoy P, Galván L. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:193-200.
6. ECDC. Trend of antimicrobial consumption by country [Consultado 10 mar 2014]. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/esac-net-database/Pages/trend-consumption-by-country.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/trend-consumption-by-country.aspx).
7. European Commission. Eurostat statistics [Consultado 29 mar 2014]. Disponible en: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/database>.
8. Libroero J, Peiró S, Bernal-Delgado E, Allepuz A, Ridaio M, Martínez M. Metodología del Atlas de variaciones en hospitalizaciones por cirugía oncológica en el Sistema Nacional de Salud. *Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud* 2009;4:274-82.
9. MSSSI. Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP) [Consultado 26 oct 2014]. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx/>.
10. Malo-Fumana S, Rabanaque-Hernández MJ, Feja-Solana C, Lallana-Álvarez MJ, Armesto-Gómez J, Bjerrum L. Differences in outpatient antibiotic use between a Spanish region and a Nordic country. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:412-7.
11. Vázquez ME, Eiros JM, Martín F, García S, Bachiller RM, Vázquez MJ. Prescripción de antibióticos a la población pediátrica de Castilla y León en la última década: tendencias, fluctuaciones estacionales y diferencias geográficas. *Rev Esp Quim* 2012;25:139-46.
12. Colomina J, Gil J, Pérez V, Borrás M. Antibióticos en la Comunidad Valenciana: controlando el gasto pero no el consumo. *Rev Esp Quim* 2014;27:227-29.
13. Lázaro E, Madurga M, de Abajo FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin* 2002;118:561-8.
14. García-Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:465-71.
15. Campos J, Pérez-Vázquez M, Oteo J. Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos

- en los profesionales y los usuarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28 (Suppl 4):50-4.
16. "Sanidad consigue disminuir un 30 por ciento el uso innecesario de antibióticos" [Consultado 25 oct 2014]. Murciasalud. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/noticias.php?op=ver&tid=195653&tidsec=66>. 2010.
  17. Sánchez DP, Guillén JJ, Torres AM, Sánchez FI. Variabilidad en el consumo de fármacos hipolipemiantes en la Región de Murcia en 2011. *Bol Epidemiol Murcia* 2012;32:85-92.
  18. Gulliford M, Latinovic R, Charlton J, Little P, van Staa T, Ashworth M. Selective decrease in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in UK primary care up to 2006. *J Public Heal* 2009;31(4):512-20.
  19. Caamaño F, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;27(1):43-48.
  20. García Marco C. La prestación farmacéutica de las mutualidades de funcionarios españoles: ¿buena, bonita y barata? *Rev Adm Sanit* 2007;5(1):17-34.
  21. Benítez J, Puerto AM, Díaz JA. Differences in antidiabetic drug utilisation between three different health systems in the same national region. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42(2):151-4.
  22. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2014.
  23. Petersen I, Hayward AC. Antibacterial prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2007;60 (Suppl 1):i43-47.
  24. Picazo J, Pérez E, Herreras A. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. Estudio DIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:410-6.
  25. WHO. List of Critically Important Antimicrobials (CIA). 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2012.
  26. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ES-AC): outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 (Suppl 6):vi47-vi56.
  27. Mensa J, Trilla A. Should patients with acute exacerbation of chronic bronchitis be treated with antibiotics? Advantages of the use of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 (Suppl 3):42-54.
  28. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
  29. García-Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:465-71.
  30. Garde C, Goenaga MA. Tratamiento antibiótico parenteral en el paciente ambulatorio. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:393-5.
  31. Campos J, Ferech M, Lázaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:698-701.

Ana María Alguacil-Ramos<sup>1</sup>  
Teresa M<sup>a</sup> Garrigues-Pelufo<sup>2</sup>  
Julio Muelas-Tirado<sup>3</sup>  
Antonio Portero-Alonso<sup>4</sup>  
Jordi Pérez-Panadés<sup>4</sup>  
Jaime Fons-Martínez<sup>1</sup>

# Seguridad de las vacunas antigripales en grupos de riesgo: análisis de las sospechas de reacciones adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005 y 2011

<sup>1</sup>Dirección General de Salud Pública-FISABIO. Conselleria de Sanitat. Valencia

<sup>2</sup>Facultad de Farmacia. Universitat de Valencia. Burjassot (Valencia)

<sup>3</sup>Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Valencia

<sup>4</sup>Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Valencia

## RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a las vacunas administradas frente a la gripe, por sexo, grupos de riesgo y por grupos de edad en la Comunidad Valenciana desde el año 2005 a 2011.

**Métodos:** Se ha realizado un estudio farmacoepidemiológico de diseño observacional descriptivo y transversal, basado en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a las vacunas (NRAV) frente a la gripe, registradas a través del Sistema de Información Vacunal (SIV) de la Comunidad Valenciana, de 1 de enero de 2005 hasta 31 de diciembre de 2011.

**Resultados.** Durante el periodo de estudio se registraron 5.107.790 dosis de vacuna frente a la gripe, con una tasa de notificación de NRAV de 1,94 por 100.000 (IC95% 1,59-2,36) y 228.094 dosis de vacuna de gripe A(H1N1)pdm09 (tasa 96,45 por 100.000; IC95% 84,52-110,06). El 70,71% (70) y el 64,55% (142), respectivamente, de las NRAV correspondieron a mujeres. El grupo de riesgo de trabajadores sociosanitarios presentó una mayor tasa de notificación para la gripe estacional (25,35 por 100.000; IC95%: 17,65-36,40) así como para gripe A(H1N1)pdm09 (864,13 por 100.000; IC95% 714,38-1044,93) durante el periodo de estudio.

**Conclusiones.** Las vacunas frente a la gripe administradas durante el periodo de estudio muestran un elevado perfil de seguridad tanto en población con patología de riesgo como en otros grupos diana susceptibles de la vacunación. Las reacciones registradas durante el estudio coinciden en su mayoría con las descritas en las fichas técnicas de las vacunas.

**Palabras clave:** vacunas, gripe, reacciones adversas, grupos de riesgo

## Safety of influenza vaccines in risk groups: analysis of adverse events following immunization reported in Valencian Community from 2005 to 2011

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate reports of adverse events following influenza immunization by sex, risk and age groups in Valencian Community from 2005 to 2011.

**Methods:** A pharmacoepidemiological descriptive cross-sectional observational study based on the reports of adverse events following immunization (AEFI) against influenza, registered through the Vaccination Information System (SIV) of Valencian Community from 1 January 2005 until 31 December 2011 was done.

**Results:** During the study period 5,107,790 doses of vaccine against influenza were reported, with an AEFI incidence of 1.94 per 100,000 (95% CI 1.59 to 2.36), and 228,094 doses of vaccine for influenza A (H1N1) pdm09 (96.45 per 100,000, 95%CI 84.52-110.06). The 70.71% (70) and 64.55% (142), respectively, of AEFI were in women. The healthcare workers group had a higher reporting rate for seasonal influenza (25.35 per 100,000; 95%CI: 17.65-36.40) and for influenza A(H1N1) pdm09 (864.13 per 100,000; 95%CI 714.38-1044.93) during the study period.

**Conclusions:** Vaccines against influenza administered during the study had a high safety profile in both populations with disease risk and other susceptible target groups of vaccination. Adverse reactions reported during the study mostly coincide with those described in the summary of product characteristics of vaccines.

**Key words:** vaccines, influenza, adverse events, risk group

## INTRODUCCIÓN

Los importantes avances en el control de enfermedades infecciosas mediante los programas de vacunación no han impedido las controversias sobre sus beneficios y riesgos. Pa-

Correspondencia:  
Ana María Alguacil Ramos  
Dirección General de Salud Pública, Avd Cataluña nº21, 46020 Valencia  
Tel +34 96 192 57 99.  
Fax +34 96 192 58 01.  
E-mail: alguacil\_ana@gva.es

radójicamente, cuanto mayor es la evidencia científica de sus beneficios, tanto a nivel individual como colectivo, mayor es la preocupación por los efectos adversos. Se ha constatado, incluso, que la aparición de posibles reacciones adversas puede disminuir la confianza en los programas de vacunación y repercutir así en un descenso de las coberturas<sup>1</sup>.

La inquietud por los efectos adversos puede ser especialmente señalada en pacientes con patologías de base. En el caso de vacuna de la gripe, dirigida fundamentalmente a evitar las complicaciones de la enfermedad gripal en aquellos grupos de especial riesgo<sup>2-4</sup>, se ha observado, que puede haber una preocupación, tanto por parte de los pacientes como de los profesionales sanitarios que los atienden, por las posibles exacerbaciones de la patología de base consecuencia de la vacunación antigripal<sup>5</sup>.

Entre los grupos a los que se dirige la vacunación antigripal se encuentra la población mayor de 60 años de edad con o sin patología de base. Esta población es en ocasiones polimedificada. Distintos estudios farmacoepidemiológicos han llevado a la conclusión de que la incidencia de reacciones adversas, producidas por medicamentos en general, se duplica entre los 60 y los 70 años de edad, independientemente del tipo de medicación que se maneje, un factor a tener en cuenta a la hora de establecer la relación de causalidad con los eventos adversos producidos tras la vacunación<sup>6</sup>.

Tal y como describe la ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) las reacciones adversas derivadas de la vacunación antigripal se manifiestan habitualmente dentro de las primeras 24 horas posteriores a la vacunación y suelen ser frecuentemente leves y localizadas en el lugar de la inyección<sup>7</sup>. Las reacciones sistémicas que se producen más comúnmente incluyen mialgia, fatiga, dolor de cabeza y fiebre de bajo grado. Ensayos clínicos demuestran que en las personas de edad avanzada, la administración de las vacunas inactivadas trivalentes no se asocia con mayores tasas de reacciones sistémicas, en comparación con placebo<sup>8-10</sup>.

La complicación más temida de la vacuna contra la gripe es el Síndrome de Guillain-Barre (SGB). Sin embargo, éste es extremadamente raro (aproximadamente de 1/1.000.000) y se considera que los beneficios de la vacunación superan los riesgos para el desarrollo del SGB asociado con la vacuna<sup>5</sup>.

El análisis y comunicación de las reacciones adversas es un aspecto esencial de la farmacovigilancia, ya que uno de sus fines es disipar las posibles dudas sobre la seguridad y conseguir con ello una mejora en las coberturas vacunales.

El objetivo de este trabajo es evaluar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a las vacunas administradas frente a la gripe, por sexo, grupos de riesgo y por grupos de edad en la Comunidad Valenciana desde el año 2005 a 2011.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio farmacoepidemiológico de diseño observacional descriptivo y transversal, basado en las

notificaciones de sospechas de reacciones adversas a las vacunas frente a la gripe registradas a través del Sistema de Información Vacunal (SIV) de la Comunidad Valenciana, de 1 de enero de 2005 hasta 31 de diciembre de 2011. Este sistema de registro nominal de vacunas se estableció en el año 2002, siendo el único sistema de estas características en España. La integración del SIV con otros sistemas sanitarios de la Comunidad Valenciana permite la identificación personal de los individuos residentes en Comunidad Valenciana<sup>11</sup>. A través del SIV se registran las vacunas administradas a cada persona, identificando el tipo de vacuna, lote, dosis y fecha de administración. Esta identificación permite a su vez la obtención de indicadores basados en los datos demográficos (edad, sexo y grupo de riesgo) de la población vacunada. Las sospechas de reacciones adversas asociadas a vacunas, basadas en el sistema de vigilancia pasiva – notificación espontánea, se registran de forma exhaustiva desde el año 2005 a través del historial vacunal del individuo, vinculando una notificación de sospecha de reacción adversa a vacunas (NRAV) con un acto vacunal.

La información contenida en las NRAV incluye las reacciones adversas que se consideran relacionadas con la vacunación, usando la terminología internacional estandarizada, *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) y las fechas de inicio y fin de las reacciones<sup>12</sup>. Cada NRAV puede incluir más de una reacción adversa.

El número de dosis administradas por sexo, grupo edad grupo de riesgo, y tipo de vacuna se obtuvieron del registro de vacunas nominal del SIV.

Variables incluidas en el estudio: tipo de vacuna administrada (gripe estacional; gripe A(H1N1)pdm09), sexo, grupo de edad, tipo de reacción, órgano y sistema afectado, grupo de riesgo y año.

Los grupos de riesgo para la declaración de vacuna de la gripe en el SIV fueron: A-1. Crónicos cardiovasculares/respiratorios; A-2. Crónicos en instituciones cerradas; B-1. Enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida; B-2. >60 en ningún otro grupo de riesgo; B-3. Niños en tratamiento crónico con salicilatos; B-4. Embarazadas; C-. Trabajador sociosanitario (profesionales sanitarios/trabajadores de centros sociosanitarios); D-. Personal que cuida a otros con riesgo; E-. Personas de servicios públicos especiales; F-. En ningún grupo de riesgo; G-. Trabajadores sector avícola. Los grupos de riesgo para la declaración de vacuna de la gripe A(H1N1)pdm09 en el SIV fueron: 1.- Trabajadores sociosanitarios (profesionales sanitarios/trabajadores de centros sociosanitarios); 2.- Trabajadores de servicios públicos esenciales; 3.- Mujeres embarazadas; 4.- Personas mayores de 6 meses con patología de base.

Se calculó la tasa de notificación por 100.000 dosis de vacunas administradas y registradas en SIV para cada una de las variables, y el intervalo de confianza al 95%. Cuando se precisó realizar el contraste de varias tasas entre sí de forma conjunta, se aplicó un test de comparación de proporciones ajustando por comparaciones múltiples (Bonferroni) para asegurar un nivel de significación global por debajo del 0,05.

El análisis de los datos del estudio se realizó con los paquetes estadísticos R v 3.0.2 y SPSS v.15.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 5.107.790 dosis de vacuna frente a la gripe estacional, de ellas 4.518.792 (88,47%) se administraron a personas consideradas de riesgo, y entre las cuales 2.475.548 (54,78%) eran mujeres y 2.043.244 (45,22%) hombres. El total de dosis de vacunas frente a la gripe A(H1N1)pdm09 administradas desde noviembre de 2009 hasta febrero de 2010 fue 228.094 dosis, de las cuales un 48,27% correspondieron a mujeres.

Se registraron un total de 319 NRAV, el valor de la tasa global de notificación para la vacuna frente a la gripe estacional en la Comunidad Valenciana durante el periodo de estudio fue de 1,94 por 100.000 (IC95% 1,59-2,36). La vacuna para la gripe A(H1N1)pdm09, utilizada durante los años 2009 y 2010, tuvo una tasa de 96,45 por 100.000 (IC95% 84,52-110,06). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

El análisis de las NRAV de la gripe estacional mostró que el número de notificaciones en mujeres (70 NRAV; 2,52 por 100.000; IC95% 1,99-3,18) fue superior al valor registrado en hombres (29 NRAV; tasa 1,25 por 100.000; IC95% 0,87-1,79). Esta situación se dio en todos los grupos de riesgo, destacando la tasa de notificación del grupo de trabajadores sociosanitarios en ambos sexos (mujeres: 26,61 por 100.000; IC95% 17,41 - 40,68; hombres: 22,54 por 100.000; IC95% 11,42 - 44,49).

En el análisis de la tasa de notificación a la gripe estacional, en función de la edad y el grupo de riesgo, se observa que globalmente fue ligeramente superior en población menor o igual a 15 años (4,15 por 100.000; IC95% 2,01-8,57) frente a en personas de entre 16-64 (3,02 por 100.000; IC95% 2,31-3,94) y población con 65 años o más (1,21 por 100.000; IC95% 0,88-1,66). El grupo de riesgo que engloba a enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos y personas con obesidad mórbida presentó una tasa mayor en población menor o igual a 15 años (13,58 por 100.000; IC95% 2,40-76,88). Las tasas para este grupo en personas de 16 a 64 años y en mayores o igual a 65 años fueron de 3,29 por 100.000 (IC95% 1,60-6,80) y 0,68 por 100.000 (IC95% 0,23- 2,01) respectivamente.

Esta tendencia se mantuvo para el grupo de riesgo de personas con enfermedades crónicas cardiorrespiratorias, que presentó una tasa de 5,42 por 100.000 (IC95% 2,48-11,83), también superior a la obtenida para este mismo grupo de riesgo en los otros dos grupos de edad.

El grupo de riesgo de trabajadores sociosanitarios entre 16 y 64 años y en mayores de 64 años presentó una mayor tasa de notificación global para la gripe estacional durante el periodo de estudio (25,35 por 100.000; IC95% 17,65-36,40) con diferencias estadísticas respecto al resto de grupos, como ya se ha señalado en el análisis por sexo. En el grupo de riesgo de mujeres embarazadas no se realizó ninguna notificación relacionada con la gripe estacional durante el periodo de estudio (tabla 1).

Siguiendo el patrón de la gripe estacional, en la gripe A(H1N1)pdm09 la tasa de notificación en mujeres (142 NRAV, tasa 128,98 por 100.000; IC95% 109,45-152,00) fue superior a la de hombres (78 NRAV, tasa 66,10 por 100.000; IC95% 52,97-82,48) ( $p < 0,05$ ).

El grupo de edad con mayor tasa global de notificación fue el de menores de 15 años (285,10 por 100.000, IC95% 198,58-409,14). Estuvo asociada al grupo de riesgo de personas mayores de seis meses con patología de base (285,32 por 100.000; IC95% 198,74-409,47) y significativamente superior a la obtenida en este grupo de riesgo para el grupo de edad de 16 a 64 años (87,36 por 100.000; IC95% 68,16-111,97), y el de mayores o igual a 65 años (16,48 por 100.000; IC95% 10,78-25,19). Una única NRAV registrada en el grupo de embarazadas entre 16 y 64 años generó una tasa de 21,36 por 100.000 (IC95% 3,77-120,92). Dentro de este grupo de edad, tanto los trabajadores sociosanitarios como los trabajadores de servicios públicos esenciales presentaron unas tasas de notificación elevadas si las comparamos con el grupo de riesgo de personas con patología crónica, y en el caso de los profesionales sociosanitarios, significativamente superior (880,39 por 100.000; IC95% 727,17-1065,54), y con un valor global de 864,13 por 100.000 (IC95% 714,38-1044,93).

Por tipo de reacción, los trastornos generales y alteraciones en el punto de inyección supusieron la tasa de notificación más alta respecto al resto de reacciones para todos los grupos de riesgo.

La tasa de notificación para otros grupos de reacciones como los trastornos respiratorios fue superior en el grupo de profesionales sociosanitarios, frente al grupo de crónicos cardiovasculares/ respiratorios (gripe estacional) así como para el grupo de personas mayores de 6 meses con patología de base (gripe A(H1N1)pdm09) (tabla 2).

## DISCUSIÓN

Conocer las características y beneficios de las vacunas disponibles frente a la gripe, basadas en evidencias científicas, puede ayudar a conseguir una mejora en las coberturas de vacunación y a disipar las incertidumbres en torno a su seguridad<sup>13</sup>. Los estudios postcomercialización contribuyen a un mejor conocimiento de las reacciones producidas cuando estas se administran a un número elevado de población y con distintas características individuales, como pueden ser los factores de riesgo por los cuales son susceptibles de vacunación. En este sentido, las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) han transformado el mundo de la salud, la epidemiología y la farmacovigilancia, pues están consiguiendo que los procesos asistenciales y de seguimiento de la prescripción tengan una mayor calidad, efectividad y eficiencia<sup>14</sup>. En Comunidad Valenciana, la información recogida a través del SIV así como la notificación on-line, encuadrada dentro de los sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas, permite disponer de información detallada y en tiempo real de las vacunaciones realizadas en la Comunidad Valenciana, así como una

Tabla 1	Notificaciones de sospecha de reacciones adversas a vacunas de gripe estacional registradas en SIV por grupo de riesgo y edad. Comunidad Valenciana. Años 2005 a 2011.																			
	Grupo riesgo	≤ 15 años				16-64 años				≥ 65 años				Total						
		N	%	Tasa	IC 95%	N	%	Tasa	IC 95%	N	%	Tasa	IC 95%	N	%	Tasa	IC 95%			
A-1. Crónicos cardiovasculares/respiratorios	6	85,71	5,42	2,48	11,83	10	18,52	1,67	0,91	3,08	23	60,53	1,54	1,03	2,31	39	39,39	1,77	1,30	2,42
B-1. Enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida	1	14,29	13,58	2,40	76,88	7	12,96	3,29	1,60	6,80	3	7,89	0,68	0,23	2,01	11	11,11	1,67	0,93	2,99
B-2. >60 en ningún otro grupo de riesgo	0	0	0	0,00	-	2	3,7	1,04	0,29	3,81	10	26,32	0,96	0,52	1,76	12	12,12	0,97	0,56	1,70
C-. Trabajador sociosanitario	0	0	0	0,00	-	27	50	24,38*	16,76	35,47	2	5,26	55,05	15,10	200,51	29	29,29	25,35*	17,65	36,40
D-. Personal que cuida a otros con riesgo	0	0	0	0,00	-	1	1,85	1,04	0,18	5,91	0	0	0,00	0,00	-	1	1,01	1,03	0,18	5,85
E-. Personas de servicios públicos especiales	0	0	0	0,00	-	2	3,7	4,11	1,13	14,99	0	0	0,00	0,00	-	2	2,02	4,10	1,12	14,94
F-. En ningún grupo de riesgo	0	0	0	0,00	-	5	9,26	1,15	0,49	2,69	0	0	0,00	0,00	-	5	5,05	1,02	0,44	2,40
Total	7	100	4,15	2,01	8,57	54	100	3,02	2,31	3,94	38	100	1,21	0,88	1,66	99	100	1,94	1,59	2,36

Tasa de notificación por 100.000 dosis de vacunas administradas/registradas

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (tasa de notificación en C. Trabajadores sociosanitarios respecto a A-1. Crónicos Cardiovasculares/Respiratorios, B-1. Enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida, B-2. mayores de 60 años en ningún otro grupo de riesgo)

rápida comunicación y generación de posibles señales de alarma que son posteriormente evaluadas por el Centro Autonómico de Farmacovigilancia<sup>15,16</sup>. La exhaustividad del registro de NRAV a través de SIV es alta, pues durante el periodo de 2005 a 2011, el 96,5 % de las notificaciones asociadas a la vacunación se realizaron por este sistema<sup>17</sup>.

Uno de los aspectos más destacables y novedosos de este estudio es la determinación tanto de las tasas de NRAV como de los tipos de reacciones adversas más frecuentes en los grupos de población vacunada y diagnosticada de algún factor de riesgo.

La relación entre el rechazo a la vacunación y el miedo o preocupación por los efectos adversos derivados de las mismas ha sido claramente descrita. Así, un informe técnico publicado por el centro para el control de enfermedades infecciosas *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) en 2014, con datos extraídos de la encuesta anual del proyecto VENICE (*Vaccine European New Integrated Collaboration Effort*); y de un cuestionario complementario realizado por el mismo ECDC, pone de manifiesto que las tasas de cobertura de vacunación contra la gripe estacional en la mayoría de países de la UE son inferiores a las recomendadas por los organismos oficiales, y se señalaba una evidencia de la preocupación por los posibles y percibidos efectos adversos derivados de la vacunación como una de las principales barreras frente a la vacunación<sup>18</sup>.

Las coberturas de vacunación antigripal que se han registrado en España durante los últimos años han sido bajas. Así, en el año 2013, no alcanzaron el objetivo marcado por la OMS para el grupo de población mayor de 64 años (75%)<sup>19</sup>. En Comunidad Valenciana, el análisis de las coberturas registradas en la temporada 2013/14 mostró unos valores muy bajos para algunos de los grupos de riesgo hacia los cuales va dirigida, no alcanzando el 50% en población diagnosticada de patología cardíaca y algo inferior al 28 % en aquellos con patología respiratoria<sup>20</sup>.

Se ha observado como situaciones de percepción de riesgo pueden contribuir a un aumento de las coberturas de vacunación. Así en la temporada 2005/06, posterior a la situación de alarma por la gripe aviar, se observó un señalado aumento de las coberturas de vacunación en población mayor de 65 años, alcanzando valores del 70,1% en España y superiores a los obtenidos en las recientes temporadas antigripales<sup>21</sup>. Del mismo modo, las alarmas mediáticas en torno a las vacunaciones pueden contribuir a una "preocupación" por la seguridad de las vacunas, como ocurrió en la vacunación frente a la gripe A(H1N1)pdm09, en la que las coberturas vacunales en Comunidad Valenciana no alcanzaron los valores registrados para la gripe estacional y el número de NRAV fue significativamente más alto<sup>17</sup>.

El análisis específico de las NRAV para la gripe estacional por grupo de edad mostró que la tasa registrada en el grupo de población entre 6 meses y 15 años, con algún factor de riesgo, fue superior a la de los grupos de edad entre 16 y 64 años, así como en población mayor o igual a 65 años. Teniendo en cuenta

Organo/sistema	Gripe				Gripe A(H1N1)pdm09							
	A-1		B-1		B-2		C		1		4	
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	66	3,00	15	2,27	12	0,97	25	21,85	211	1.736,48	145	69,52
Trastornos del sistema nervioso	6	0,27	3	0,46	2	0,16	8	6,99	33	271,58	31	14,86
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3	0,14	1	0,15	1	0,08	6	5,24	12	98,76	12	5,75
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2	0,09	0	0,00	1	0,08	9	7,87	48	395,03	19	9,11
Trastornos gastrointestinales	2	0,09	1	0,15	0	0,00	1	0,87	21	172,83	24	11,51
Trastornos respiratorios	4	0,18	1	0,15	0	0,00	5	4,37	10	82,3	26	12,47
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>4,04</b>	<b>22</b>	<b>3,34</b>	<b>18</b>	<b>1,46</b>	<b>58</b>	<b>50,70*</b>	<b>336</b>	<b>2.488,24*</b>	<b>271</b>	<b>129,93</b>

Gripe: A-1, crónicos cardiovasculares/respiratorios; B-1, enfermos renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida ; B-2, mayores de 60 años en ningún otro grupo de riesgo; C, trabajador sociosanitario; Gripe A(H1N1)pdm09: 1, trabajadores sociosanitarios; 4, personas mayores de 6 meses con patología de base

Tasa de notificación por 100.000 dosis de vacunas administradas/registradas

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

el grupo de riesgo al que pertenecían las NRAV de la población infantil, el grupo con mayor número de notificaciones fue el perteneciente a enfermedades crónicas cardiorrespiratorias, con una tasa de 5,42 por 100.000, valor también superior al registrado para este mismo grupo en el resto de edades. Sin embargo, la mayor tasa correspondió a los enfermos renales, inmunodeprimidos o con obesidad mórbida, con un valor de 13,58 por 100.000. La cobertura de vacunación registrada en la temporada 2012/13 en este grupo de edad y riesgo fue superior respecto al resto de grupos de riesgo, situándose en torno al 24%, frente al 11% en niños con patología cardíaca y al 7% en aquellos con patología respiratoria<sup>22</sup>. La tasa de notificación registrada para la gripe A(H1N1)pdm09, durante el periodo 2009-2010, fue también mayor en este grupo de edad, con un valor de 285,10 por 100.000. Los grupos de riesgo establecidos para el registro de la vacunación frente a la gripe A(H1N1)pdm09 no coincidieron con los de la gripe estacional, por lo que en el grupo de población de menor edad sólo se puede indicar que presentaban patologías de base susceptibles para esta vacunación.

Un aspecto a destacar es que los profesionales sanitarios, tanto para la vacuna frente a la gripe estacional como para la de la gripe A(H1N1)pdm09, presentaron unas tasas significativamente superiores a las de los otros grupos de riesgo, siendo de 25,35 y 864,13 por 100.000 respectivamente. En un estudio realizado por Kraigher et al<sup>23</sup> en Eslovenia también se observó que en la temporada 2009-2010 el 38% de las notificaciones analizadas correspondieron al grupo de pro-

fesionales sanitarios. Esta mayor tasa de notificación podría atribuirse a su mayor accesibilidad al sistema de notificación y a la percepción de la importancia de la notificación de posibles efectos adversos.

Las mujeres embarazadas vacunadas frente a la gripe estacional durante el periodo de estudio no presentaron ninguna sospecha de reacción adversa. Sí que se registró, sin embargo, una NRAV frente a la gripe A(H1N1)pdm09. Los resultados obtenidos en este estudio avalando la seguridad de la vacunación antigripal en este colectivo, junto con los recientemente publicados por Kay AW et al<sup>24</sup>, en el que se señala una mayor respuesta inmunológica celular en las mujeres embarazadas frente a la enfermedad gripal, suponiendo así un mayor riesgo para la embarazada y el recién nacido, apoyan la posición de recomendación de la vacunación antigripal en este grupo de riesgo y para el cual las coberturas de vacunación alcanzadas en las últimas temporadas no han alcanzado el 15%<sup>25</sup>.

El incremento de las NRAV para la gripe A(H1N1)pdm09 en relación a la gripe estacional, tanto en los individuos con patología de base como para los profesionales sanitarios, registrado en el estudio, podría haber sido potenciado por la especial vigilancia que se estableció por parte de la AEMPS sobre las posibles reacciones adversas producidas por la vacunación pandémica<sup>26</sup>. Asimismo, se detectó una tendencia a considerar que las vacunas frente a la gripe A(H1N1)pdm09 habían sido elaboradas con premura y podrían ser menos seguras. Los medios de comunicación pudieron contribuir a esta percepción<sup>27</sup>. En este aspecto, la duda respecto a la seguridad

de las vacunas destacó entre los principales factores que influyeron en la no vacunación de los profesionales sanitarios en un estudio realizado en Grecia por Rachiotis et al<sup>28</sup>, así como en estudios publicados en España por Galicia-García et al<sup>29</sup> en el que tras una encuesta realizada a profesionales sanitarios de entorno hospitalario se señaló que el 18,8% de los encuestados decían no vacunarse frente a la gripe estacional por temor a los efectos secundarios.

En cuanto a los tipos de reacciones notificadas, se ha observado que corresponden en su mayoría, y con una tasa de notificación significativamente superior al resto, a trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración de la vacuna, tales como el dolor o eritema en el punto de inyección y cansancio o fatiga, seguidos de los trastornos del sistema nervioso (cefaleas principalmente) y los trastornos del sistema músculo esquelético, como mialgias. Todos ellos se describen como muy frecuentes (>1/10) y frecuentes (<1/10, >1/100) en las fichas técnicas de las vacunas<sup>30,31</sup>. No se encontraron valores superiores de reacciones correspondientes al grupo de trastornos respiratorios en pacientes con patología de riesgo de este tipo. En un estudio realizado por Wongsurakiat et al<sup>32</sup> se evaluaron los síntomas locales y sistémicos en las semanas posteriores a la vacunación en pacientes con enfermedad obstructiva crónica sin observar diferencias significativas de la incidencia de infecciones respiratorias agudas o disnea entre los grupos tratados y placebo tras de 1 a 4 semanas. La única diferencia significativa observada fue en la reacción local en el sitio de inyección; observada en 27% del grupo vacunado y 6% del grupo con placebo (P = 0,002).

En cuanto al Síndrome de Guillain-Barré, no se ha registrado ningún caso en el SIV durante el periodo de estudio. En Comunidad Valenciana se notificó directamente al Centro Autonómico de Farmacovigilancia una única sospecha de esta reacción relacionada con la vacunación antigripal. La frecuencia conocida de este evento, en torno a 1/1.000.000, junto al elevado número de dosis de vacuna antigripal, administradas durante el periodo de estudio, más de 5 millones, avalan la seguridad de la vacuna en este sentido. A ello hay que añadir la mayor probabilidad demostrada de padecer el Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección gripal más que a la vacunación<sup>33,34</sup>.

Los resultados extraídos del estudio muestran por tanto un elevado perfil de seguridad de las vacunas antigripales que apoya la recomendación de la vacunación en los grupos de riesgo hacia los que va dirigida y proporciona argumentos frente a las percepciones erróneas y preocupaciones identificadas sobre la seguridad de las mismas<sup>35</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

A Eliseo Pastor Villalba, Jose Antonio Lluch Rodrigo y Rosa Martin Ivorra.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo no tienen conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev* 1996; 18(2): 99-117.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [Último acceso 12 marzo de 2014].
3. CDC. Seasonal influenza (Flu). Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/> [Último acceso 14 de septiembre de 2014].
4. Portero A, Pastor E, Martín R, Alguacil AM, Lopez A, Miralles MT et al. Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunitat Valenciana. Temporada 2011-2012. Informe de Salud nº 135. Generalitat. Conselleria de Sanitat. 2012. Disponible en: [http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion\\_dgsp.jsp?cod\\_pub\\_ran=709064217&tacc=15](http://www.sp.san.gva.es/biblioteca/publicacion_dgsp.jsp?cod_pub_ran=709064217&tacc=15) [Último acceso 25 de septiembre de 2014].
5. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ Vacuna contra la gripe para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Honorato J, Gil Aldea I, Muñoz M. J. Farmacoterapia en ancianos. En: Curso de Farmacología Clínica Aplicada. El Médico. Formación Académica Online. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacologia/temas/tema19-20-21/ancianos.htm> [Último acceso 31 de agosto de 2014].
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013 Sep 20;62(RR-07):1-43.
8. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-41.
9. Govaert ME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988-90.
10. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *N Eng J Med* 1995;333: 889-93.
11. Cervera Taulet M. Abucasis II. Un proyecto integrador. Disponible en: <http://www.socinfo.info/seminarios/sanidad/valencia.pdf> [Último acceso 1 de septiembre de 2014].
12. Medical Dictionary for Regulatory Activities. <http://www.meddra.org/> [Último acceso 5 de noviembre de 2014].
13. Picazo JJ, Alonso LM, Arístegui J, Bayas JM, Sanz J, del Amo P, Cobos JL, et al. Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario *Rev Esp Quimioter* 2012;25: 226-39.

14. Líneas estratégicas en Tecnologías de la Información y Comunicaciones para la Salud en España". Documento de la Sociedad Española de Informática de la Salud (SEIS), 9 de febrero de 2010. [www.seis.es/html/EstrategiaSEISSanidadElectronica.pdf](http://www.seis.es/html/EstrategiaSEISSanidadElectronica.pdf) [Último acceso 14 de septiembre de 2014].
15. Pastor Villalba E, Martín Ivorra R, Alguacil Ramos AM, Portero Alonso A. Et al. Sistema de Información Vacunal. Generalitat. Conselleria de Sanitat. 2009.
16. Alguacil Ramos AM; Gomar Fayos, MJ; Portero Alonso A et al. Farmacovigilancia activa y vacunas: el papel de las TIC en la declaración de las reacciones adversas en la comunidad valenciana. Comunicación presentada en IX Jornadas de Farmacovigilancia Oviedo. Junio 2009.
17. Alguacil-Ramos AM. La farmacovigilancia de vacunas en la Comunidad Valenciana y su impacto en los programas de vacunación. Años 2005-2011. [Tesis doctoral]. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. 2014.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Implementation of the Council Recommendation on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU). Stockholm: ECDC; 2014
19. ECDC. Seasonal influenza vaccination rates across Europe. Disponible en : [http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/\\_layouts/forms/News\\_DispatchForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=937](http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=937) [Último acceso 25 de septiembre de 2014].
20. Lluch-Rodrigo JA; Alguacil Ramos AM; Portero Alonso A; Pastor Villalba E; Martín Ivorra R. Trends in seasonal influenza vaccine coverage in target people without pathology. Season 2008/09 – 2012/13. Valencian Community (Spain). Poster presentado en 19ª Conferencia Europea de Medicina General y Familiar/WONCA. Lisboa. Julio 2014.
21. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Cobertura de vacunación antigripal en población  $\geq 65$  años. Total Nacional, temporadas 2000-2001 a 2013-2014. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#decimo> . [Último acceso 6 de septiembre de 2014].
22. Portero Alonso A; Alguacil Ramos AM; Pastor Villalba E; Martín Ivorra R; Rodrigo Lluch JA; Gimeno-Hernández L. Influenza vaccination coverage in children with chronic diseases. Season 2012-13. Valencian Community (Spain). Poster presentado en 32ª Conferencia anual de European Society for Paediatric Infectious Diseases. Dublín. Mayo 2014.
23. Kraigher A, Vcakar V. Surveillance of adverse events following immunization against pandemic influenza in Slovenia in season 2009/10. *Vaccine* 2010; 28: 5467-72.
24. Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE et al. Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:14506-11.
25. Portero Alonso A, Pastor Villalba E, Martín Ivorra R, Alguacil Ramos AM, López Maside A, Miralles Espí MT et al. Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunidad Valenciana. Temporada 2013/14. Informe de Salud nº145. Generalitat. Conselleria de Sanitat: 2014; p. 48
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas de la AEMPS. Octubre 2009 (versión 3.2). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/planVacunasPandemicas\\_gripeA\\_H1N1.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.pdf). [Último acceso 14 de septiembre de 2014].
27. Bish A, Yardley L, Nicoll A, Michie S. Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: A systematic review. *Vaccine* 2011; 29: 6472-84.
28. Rachiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J, Gourgoulis K, Hadjichristodoulou C. Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece. *Euro Surveill.* 2010;15(6):pii=19486. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19486>. [Último acceso 14 de septiembre de 2014].
29. Galicia-García MD, González-Torga A, García-González C, Fuster-Pérez M, Garrigós-Gordo I, López-Fresneña N, et al. Vacunación de gripe en trabajadores sanitarios. Por qué se vacunan y por qué no se vacunan. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:413-7.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Medicamentos de Uso humano. Vacunas de uso humano autorizadas en España, combinadas víricas. Vacunas gripe estacional. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb\\_Viricas.htm](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb_Viricas.htm) [Último acceso 21 de septiembre de 2014].
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Medicamentos de Uso humano. Vacunas de uso humano autorizadas en España, no combinadas víricas. Vacunas gripe pandémica. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/noComb\\_Viricas.htm](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/noComb_Viricas.htm) [Último acceso 4 de septiembre de 2014].
32. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprasutdilong P, Aksornint M, Srilum W, Ruengjam C et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD :a randomized controlled study. *Respirology* 2004; 9:550-6
33. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. et al. Investigation of the temporal association of Guillain Barré syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169:382-8.
34. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One* 2007;2:e344.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Review of scientific literature on drivers and barriers of seasonal influenza vaccination coverage in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2013.

Patricia Pérez-Matute<sup>1</sup>  
Laura Pérez-Martínez<sup>1</sup>  
Javier Aguilera-Lizarraga<sup>1</sup>  
José R. Blanco<sup>1,2</sup>  
Jose A. Oteo<sup>1,2</sup>

# Maraviroc modifies gut microbiota composition in a mouse model of obesity: a plausible therapeutic option to prevent metabolic disorders in HIV-infected patients

<sup>1</sup>HIV and Associated Metabolic Alterations Unit, Infectious Diseases Department, Center for Biomedical Research of La Rioja (CIBIR), Logroño (Spain).

<sup>2</sup>Infectious Diseases Department, Hospital San Pedro, Logroño (Spain).

## ABSTRACT

**Introduction.** The proportion of HIV-infected patients with overweight/obesity has increased in recent years. These patients have an increased metabolic/cardiovascular risk compared with non-obese patients. Modulation of gut microbiota composition arises as a promising tool to prevent the development of obesity and associated disorders. The aim of this study was to investigate the impacts of maraviroc (MVC), a CCR5 antagonist approved for clinical use in HIV-infected patients, on gut microbiota composition in a mouse model of obesity.

**Methods.** Thirty two male C57BL/6 mice were assigned to: a) Control (chow diet), b) MVC (chow diet plus 300 mg/L MVC), c) High-fat diet (HFD) or d) HFD/MVC (HFD plus 300 mg/L MVC) groups. Body weight and food intake was recorded every 2-3 days. Mice were euthanized after 16 weeks of treatment and cecal contents were removed to analyse by real-time PCR four bacterial orders from the most dominant phyla in gut.

**Results.** Mice fed with a HFD showed a significant increase in *Enterobacteriales* ( $p < 0.001$  vs. control). MVC treatment induced a significant decrease in control ( $p < 0.05$ ) and HFD fed mice ( $p < 0.001$ ). Interestingly, this order was positively associated with body weight gain, insulin resistance and fatty liver. HFD induced a significant decrease in *Bacteroidales* and *Clostridiales* levels ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ , respectively). MVC decreased the presence of *Bacteroidales* ( $p < 0.05$  vs. control) while an increase was observed in HFD/MVC mice ( $p = 0.01$  vs. HFD). No direct effects of MVC were observed on *Clostridiales* and *Lactobacillales*.

**Conclusions.** MVC may constitute a new therapeutic option to prevent obesity and related disorders in HIV-infected patients.

**Keywords:** Maraviroc; Microbiota; Obesity; Feed Efficiency; Metabolism

Correspondence:  
Patricia Pérez-Matute  
HIV and Associated Metabolic Alterations Unit Infectious Diseases Department  
Center for Biomedical Research of La Rioja (CIBIR)  
Piqueras 98, 3rd floor, 26006 Logroño, (Spain)  
Phone: +34-941 278 867 ext. 84871 - Fax: +34-941 278 887  
E-mail: cpper@riojasalud.es

## Maraviroc modifica la composición de la microbiota intestinal en un modelo animal de obesidad: una posible opción terapéutica para prevenir los trastornos metabólicos en pacientes infectados por el VIH

## RESUMEN

**Introducción.** La proporción de pacientes VIH con sobrepeso/obesidad ha aumentado en los últimos años. Éstos tienen un mayor riesgo metabólico/cardiovascular que los no obesos. La modulación de la microbiota intestinal se considera una herramienta prometedora para prevenir el desarrollo de obesidad y de sus trastornos asociados. El objetivo de este estudio fue investigar el impacto de maraviroc (MVC), un antagonista de CCR5 empleado para el tratamiento de pacientes VIH, sobre la composición de la microbiota intestinal en un modelo murino de obesidad.

**Métodos.** 32 ratones macho C57BL/6 fueron asignados a los grupos: a) Control b) MVC (control más 300 mg/L de MVC), c) dieta alta en grasa (HFD) o d) HFD/MVC (HFD más 300 mg/L MVC). El peso corporal y la ingesta de alimentos se registraron cada 2-3 días. Los ratones fueron sacrificados a las 16 semanas. Se analizaron por qPCR cuatro órdenes bacterianos.

**Resultados.** Los ratones HFD mostraron un aumento significativo en *Enterobacteriales* ( $p < 0,001$  vs. control). El tratamiento con MVC disminuyó significativamente este orden ( $p < 0,05$  vs. Control y  $p < 0,001$  vs. HFD). *Enterobacteriales* se asoció positivamente con el aumento de peso, la resistencia a la insulina y el hígado graso. La ingesta de una HFD indujo una disminución significativa de *Bacteroidales* y *Clostridiales* ( $p < 0,05$  y  $p < 0,01$  respectivamente). MVC disminuyó la presencia *Bacteroidales* en animales control ( $p < 0,05$ ) e incrementó su presencia en HFD/MVC ( $p = 0,01$  vs. HFD). No se observaron efectos directos de MVC sobre *Clostridiales* y *Lactobacillales*.

**Conclusiones.** MVC podría constituir una nueva opción terapéutica para prevenir la obesidad y sus trastornos relacionados en pacientes infectados por el VIH.

**Palabras clave:** Maraviroc; Microbiota; Obesidad, Eficiencia energética; Metabolismo

## INTRODUCTION

Gut microbiota refers to the trillions of microorganisms residing in the intestine that are involved in multiple physiological processes of the host. Recent research has shown that gut bacteria, through their effects on energy homeostasis and inflammation, could contribute to the development of several metabolic disorders such as obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. Changes in gut microbiota may contribute to an increased intestinal permeability and, consequently, increased endotoxemia (increased lipopolysaccharides (LPS) plasma levels), which triggers inflammation and metabolic disorders<sup>1</sup>. In this context, several studies have demonstrated that high-fat diet-induced obesity or choline deficiency-induced fatty liver are associated with changes in gut microbiota composition<sup>1-3</sup>. The mechanisms by which gut microbiota affects obesity and related disorders have been brilliantly summarized elsewhere<sup>4</sup>. Thus, targeting microbiota may present new avenues for therapeutic interventions aim at preventing or reversing obesity.

The proportion of HIV-infected patients with overweight/obesity under antiretroviral treatment has significantly increased in recent years. These patients have an increased cardiovascular risk and metabolic abnormalities compared with non-obese and non-HIV infected patients. Thus, antiretroviral therapy-based molecules able to modulate gut microbiota are of great interest. Maraviroc (MVC), a CCR5 antagonist, is currently approved for clinical use in HIV-infected patients<sup>5</sup>. Beneficial actions of MVC in overweight/obese HIV-infected patients have been suggested since this drug does not alter adipocyte differentiation, but shows anti-inflammatory properties, neutral or even beneficial effects in glucose and lipid metabolism in human adipose cells<sup>6,7</sup>. The ability of MVC to ameliorate the development of hepatic steatosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with a high-fat diet (HFD) ingestion has also been described by our group<sup>8</sup>. However, MVC impacts on gut microbiota composition have not been analysed yet. Thus, the aim of this study was to investigate the effects of MVC on gut microbiota composition in a mouse model of obesity and to investigate if these changes could be associated with MVC actions on body weight gain and metabolism.

## MATERIAL AND METHODS

**Animals and animal model.** Thirty two male C57BL/6 mice (5 weeks old) were purchased from Charles River (Barcelona, Spain). They were randomly assigned (n=8) to the following groups: a) Control: fed with a normal chow (Standard diet, 801010 RM1A (P), UK) and tap water; b) MVC: normal chow diet but receiving 300 mg/L of MVC (Pfizer, USA) in the drinking water. Mouse equivalent drug doses were calculated to get an equivalent to a human dose (300 mg/day)<sup>8,9</sup>; c) HFD: animals fed with a HFD (Research Diets, USA) and tap water; and d) MVC/HFD group: HFD but receiving MVC in the drinking water (same concentration than MVC Group). All animals had free access to food and water. Mice were weighted and food

and water ingestion was recorded every 2-3 days per week. All mice were euthanized after 16 weeks of treatment. At that moment, blood samples were collected under anaesthesia after a 4 h fasting period. Liver, fat pads and cecal contents were removed for biochemical and molecular analyses. All procedures were carried out in accordance with the European Communities Council Directive on animal experiments (86/609/CEE and EU Directive 2010/63/EU) and with approval from the ethical committee on animal welfare of our institution (*Comité Ético de Experimentación Animal del CIBIR*).

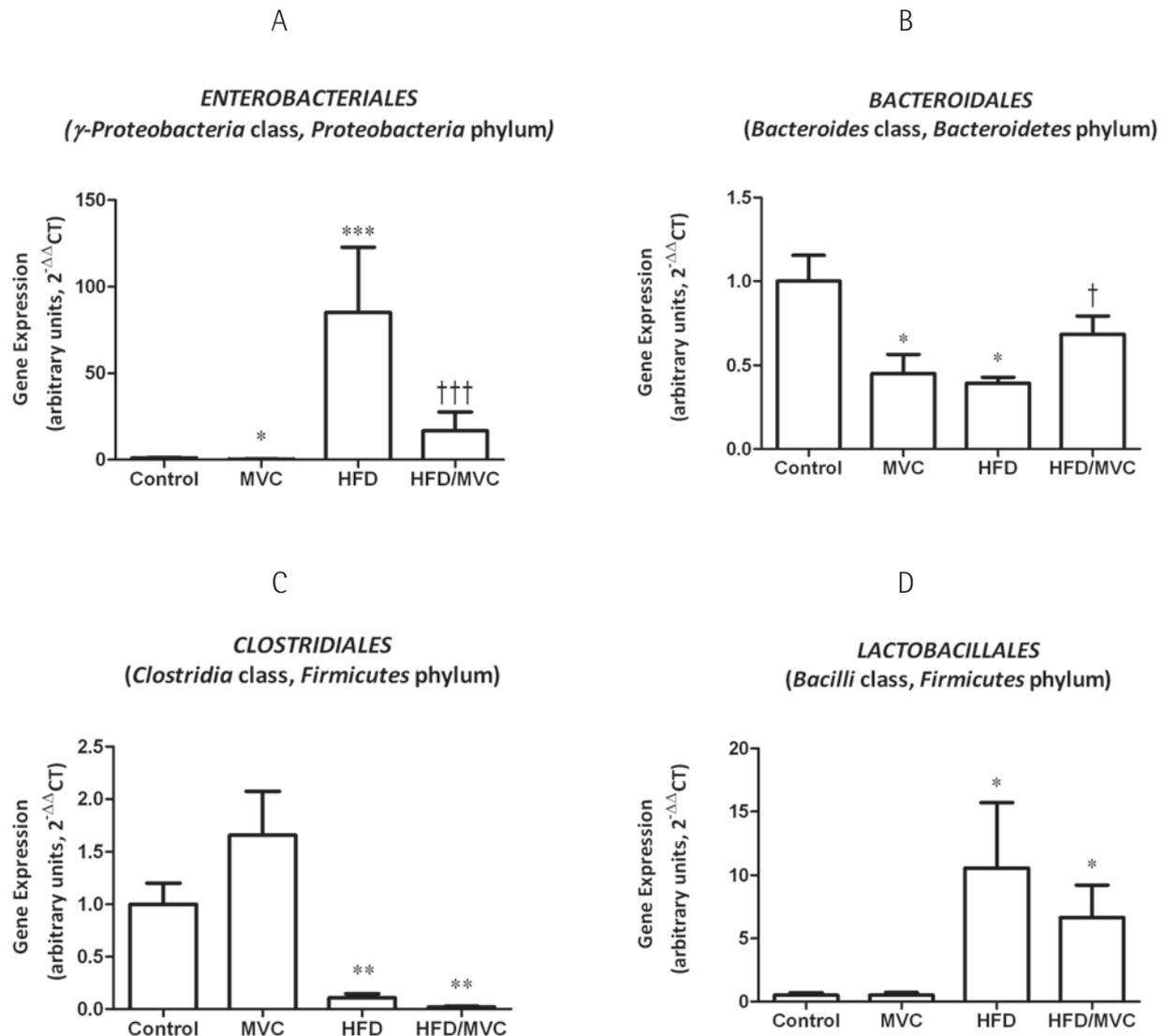
**Biochemical and hepatic analysis.** Plasma levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), glucose, triglycerides, HDL-and total cholesterol were measured using an automatic biochemical analyser (Cobas C711, Madrid, Spain). Insulin, leptin, adiponectin, TNF $\alpha$  and IL6 plasma levels were determined using commercial kits and following manufacturer's instructions. Insulin resistance was calculated using the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). Atherogenic index was calculated as the ratio between total and HDL cholesterol. To quantify liver triglyceride content, 150 mg of liver was used as previously described<sup>8,10</sup>. Products of lipid peroxidation in liver (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) were analysed by ELISA following manufacturer's instructions.

**Real-time gene expression analysis.** DNA from faecal microbiota was extracted using a specific kit (DNeasy Blood & Tissue Kit, Qiagen). Purity and concentration were subsequently determined by a Nanodrop spectrophotometer 1000 (ND-1000; Thermo Scientific, USA). Quantitative real time PCR (qPCR) was performed using Sybr Premix Ex Taq (Takara Bio Inc., Shiga, Japan) and with specific primers designed for *Enterobacteriales*, *Bacteroidales*, *Clostridiales* and *Lactobacillales* orders<sup>11</sup>. All procedures were performed according to manufacturers' instructions. Melting curves were obtained from 55 to 90°C. All PCR reactions were performed in duplicate, and 16s gene was used to normalise gene expression.

**Statistical analysis.** All results are expressed as the mean  $\pm$  standard error of the mean. Two different methods (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests) were used to check normal distribution. Data were analysed with one way ANOVA followed by a Bonferroni post-hoc test or with the Kruskal-Wallis test followed by Dunns post-tests depending on the normality of data. The association between variables was analysed by the Spearman rank-sum test. SPSS 17.0 software and GraphPad Prism 5 have been used for these statistical analyses.

## RESULTS

**Effects of MVC on microbiota composition (four bacterial orders).** Mice fed with a HFD showed a significant increase in the abundance of *Enterobacteriales* ( $p < 0.001$  vs. control). MVC treatment induced a significant decrease in the abundance of this order in both control ( $p < 0.05$ ) and HFD mice ( $p < 0.001$ ) (figure 1A). HFD induced a significant decrease in *Bacteroidales* and *Clostridiales* levels ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$



**Figure 1** Effects of MVC on the abundance of four bacterial orders from the most dominant phyla in gut. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  and \*\*\* $P < 0.001$  with respect to the control group. † $P < 0.05$ , ††† $P < 0.001$  with respect to the HFD group.

respectively). MVC decreased the presence of *Bacteroidales* ( $p < 0.05$  vs. Control) while an increase was observed in HFD/MVC mice ( $p = 0.01$  vs. HFD). No direct effects were observed on *Clostridiales* after MVC supplementation although a slightly decrease was observed in HFD/MVC mice (figure 1B and 1C, respectively). HFD significantly increased the levels of *Lactobacillales* ( $p < 0.05$ ) while no significant effects were observed after MVC supplementation. However, a tendency to decrease the abundance of this order was observed in HFD/MVC mice (figure 1D).

**Associations between the bacterial orders and physiological/biochemical parameters.** HFD induced a significant increase in body weight gain ( $p < 0.001$ ). MVC showed a tenden-

cy to decrease this body weight gain despite the ingestion of the HFD ( $p = 0.06$ ). The same pattern was observed when glucose, insulin and HOMA index was analysed (table 1). The increase observed in body weight gain was accompanied by a significant increase in total fat ( $p < 0.001$ ). This increase was lower in the group supplemented with MVC ( $p < 0.05$  vs. HFD) being particularly significant in the subcutaneous depot ( $p < 0.01$  vs. HFD). The MVC group also showed a significant increase in the weight of the epididymal fat ( $p < 0.05$  vs. control). No significant effects were observed on leptin, adiponectin and IL-6 plasma levels. However, MVC reduced the TNF $\alpha$  plasma levels in both control and HFD mice ( $p < 0.05$  and  $p = 0.09$  respectively) (table 1). As previously reported by our group, MVC decreased liver weight, lipid accumulation in this organ and improved lipid me-

**Tabla 1** Effects of MVC on body weight gain, adipose and liver size, lipid and glucose metabolism, leptin, adiponectin, IL-6 and TNF $\alpha$  plasma levels in control and high-fat-fed mice.

		Control	MVC	HFD	HFD+MVC	ANOVA
	Body weight gain (g)	7.70 $\pm$ 0.22	8.84 $\pm$ 0.34	28.65 $\pm$ 0.80***	24.98 $\pm$ 1.68**** <sup>†</sup>	p<0.001
FAT PADS	Adipose Tissue (g)	0.63 $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.10	5.68 $\pm$ 0.16***	4.97 $\pm$ 0.27**** <sup>†</sup>	p<0.001
	Subcutaneous Adipose Tissue (g)	0.20 $\pm$ 0.01	0.27 $\pm$ 0.03	2.48 $\pm$ 0.13***	1.80 $\pm$ 0.14**** <sup>††</sup>	p<0.001
	Epididymal Adipose Tissue (g)	0.34 $\pm$ 0.02	0.46 $\pm$ 0.04*	2.38 $\pm$ 0.09***	2.42 $\pm$ 0.17***	p<0.001
LIVER	Liver weight (g)	1.15 $\pm$ 0.04	1.13 $\pm$ 0.03	1.72 $\pm$ 0.10***	1.28 $\pm$ 0.03**** <sup>†††</sup>	p<0.001
	Hepatic Triglyceride Content (mg/g tissue)	20.58 $\pm$ 1.72	23.58 $\pm$ 1.96	59.99 $\pm$ 7.02***	44.38 $\pm$ 5.49** <sup>†</sup>	p<0.001
	Hepatic Peroxidation (TBARs)	48.55 $\pm$ 2.01	55.00 $\pm$ 5.15	61.90 $\pm$ 6.62	77.11 $\pm$ 7.53*	p=0.01
LIPID METABOLISM	ALT (U/L)	34.50 $\pm$ 1.88	32.57 $\pm$ 1.78	66.0 $\pm$ 6.99**	43.71 $\pm$ 2.84 <sup>†</sup>	p<0.001
	AST (U/L)	58.50 $\pm$ 4.50	63.75 $\pm$ 4.66	94.50 $\pm$ 6.58**	84.75 $\pm$ 13.20	p<0.01
	Triglycerides (mg/dL)	93.0 $\pm$ 6.31	99.75 $\pm$ 8.01	108.0 $\pm$ 5.07	101.3 $\pm$ 4.45	p=0.4924
	Total Cholesterol (mg/dL)	103.5 $\pm$ 5.86	95.25 $\pm$ 5.71	204.8 $\pm$ 8.96***	185.3 $\pm$ 5.25**** <sup>(b)</sup>	p<0.001
	Total Cholesterol/HDL cholesterol	1.12 $\pm$ 0.01	1.10 $\pm$ 0.01	1.09 $\pm$ 0.01	1.12 $\pm$ 0.01	P=0.6726
GLUCOSE	Glucose (mmol/L)	289.7 $\pm$ 12.6	323.3 $\pm$ 25.4	413.3 $\pm$ 26.1	382.5 $\pm$ 11.9 <sup>c</sup>	p<0.001
METABOLISM	Insulin ( $\mu$ U/mL)	0.6 $\pm$ 0.04	0.8 $\pm$ 0.08*	4.5 $\pm$ 1.1	3.3 $\pm$ 0.4	p<0.001
	HOMA index	9.8 $\pm$ 0.9	17.5 $\pm$ 1.9*	124.8 $\pm$ 36.2	69.0 $\pm$ 6.6	p<0.001
ADIPOKINES	Leptin (ng/mL)	2.11 $\pm$ 0.48	2.58 $\pm$ 1.12	82.74 $\pm$ 8.10***	81.75 $\pm$ 4.22***	p<0.001
	Adiponectin ( $\mu$ g/mL)	6.93 $\pm$ 0.22	7.26 $\pm$ 0.72	7.95 $\pm$ 0.61	7.68 $\pm$ 0.36	ns
INFLAMMATORY	TNF $\alpha$ (pg/mL)	4.27 $\pm$ 0.12	3.89 $\pm$ 0.06*	5.55 $\pm$ 0.28**	4.77 $\pm$ 0.32** <sup>(a)</sup>	p<0.001
CYTOKINES	Il-6 (pg/mL)	2.19 $\pm$ 0.14	2.11 $\pm$ 0.11	3.97 $\pm$ 0.35*	4.69 $\pm$ 0.87*	p=0,0008

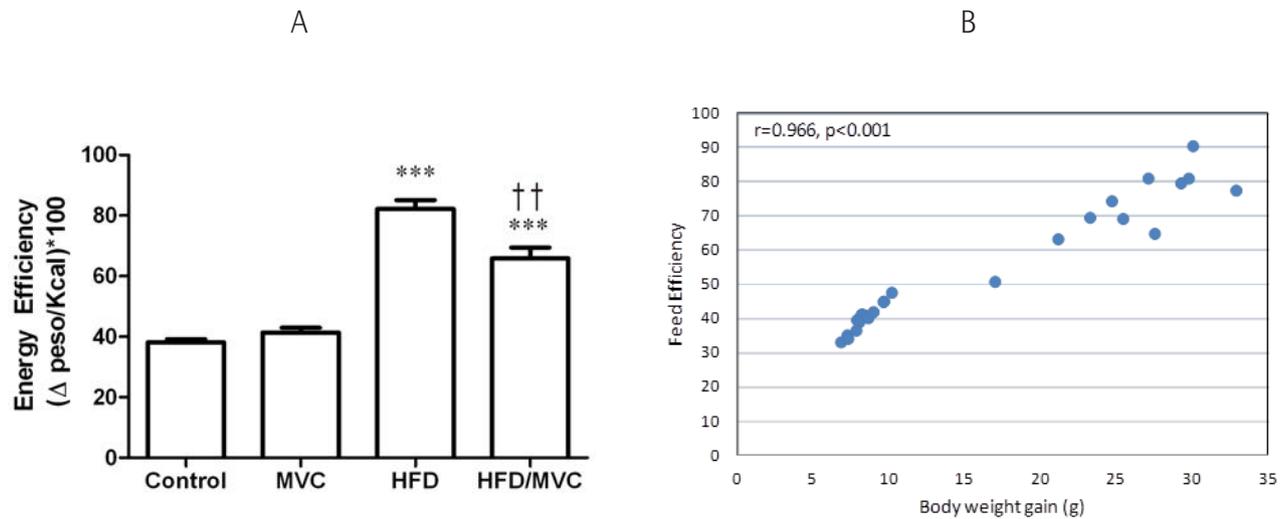
\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001 vs. Control. <sup>†</sup>p<0.05; <sup>††</sup>p<0.01 vs. HFD group. <sup>a</sup>p=0.09; <sup>b</sup>p=0.08; <sup>c</sup>p=0.06 vs. HFD group.

tabolism (especially evident in ALT and total cholesterol levels) (table 1)<sup>8</sup>. Feed efficiency, an index that relates caloric intake with body weight gain, was significantly increased by the HFD (p<0.001), while significantly lower values were observed in the HFD/MVC group (p<0.01 vs. HFD). MVC did not change this parameter in animals fed the standard diet (figure 2A). Feed efficiency was positively and significantly associated with body weight gain (figure 2B) but also with the abundance of *Enterobacteriales* and *Lactobacillales* (table 2). *Enterobacteriales* and *Lactobacillales* orders were also significantly and positively associated (p<0.01) with body weight gain, fat pads, transaminases, total cholesterol, insulin and leptin levels as well as with the HOMA index. Furthermore, *Enterobacteriales* levels were positively associated with liver weight, TNF $\alpha$  and IL-6 plasma levels and *Lactobacillales* were positively associated with hepatic peroxidation (TBARs levels) and glucose plasma levels. In contrast, *Clostridiales* were significantly and negatively associated with body weight gain, food intake and feed efficiency, fat pads and liver size, hepatic TG content, transaminases, total cholesterol, glucose, insulin and HOMA index, leptin and TNF $\alpha$  plasma levels. Interestingly, no significant correlations were observed between *Bacteroidales* and any of the parameters analysed. None of the bacterial orders were associated with triglyceride plasma levels, the atherogenic index or adiponectin plasma levels (tables 1 and 2).

## DISCUSSION

Microbial changes in human gut have been proposed as a possible cause of obesity<sup>12-14</sup>. Certain phyla and classes of bacteria are associated with improved transfer of calories from the diet to the host, and with changes in the host metabolism of absorbed calories<sup>13,15</sup>. We have demonstrated that MVC was able to counteract the increase in body weight gain induced by a HFD and to ameliorate the development of fatty liver and insulin resistance<sup>8</sup>. The lower energy efficiency found in the present study in the HFD/MVC group compared to the HFD could explain, at least in part, the lower body weight observed in these animals. Furthermore, the potent associations observed between this index and the microbiota (*Enterobacteriales* and *Lactobacillales* levels) underlines the key role of gut microbiota in the efficiency of energy extraction from the diet and, therefore, its involvement in the control of body weight.

We have herein demonstrated for the first time that the administration of MVC to mice fed with a control and/or HFD has a direct impact on gut microbiota composition. Changes observed at higher taxonomic levels (such as order-level), where the microbiota community structure is much more stable than lower-taxa levels (species), were unlikely to be due to day to day variability, and they are due to significant perturbations caused by MVC<sup>11</sup>.



**Figure 2** Effects of MVC on feed efficiency (A). Associations found between body weight gain and feed efficiency (B). \*\*\* $P<0.001$  with respect to the control group. †† $P<0.01$  with respect to the HFD group.

We have demonstrated that the ingestion of a HFD induces an increase in the abundance of *Enterobacteroidales*, which agrees with previous results obtained in obese rats<sup>2</sup>. MVC reduced the abundance of these bacteria in both control and HFD-fed mice. *Enterobacteroidales* include a large amount of gram-negative and aerotolerant/facultative pathogenic bacteria. LPS are part of the outer membrane of the cell wall of gram-negative bacteria. Increased LPS levels triggers chronic to low-grade inflammation leading to obesity and diabetes. Our results could suggest that HFD feeding induces an increase in the abundance of gram-negative bacteria included in the *Enterobacteroidales* phylum, whereas MVC administration is able to counteract this effect. In addition, the positive association observed between the abundance of these bacteria and body weight gain, fat pads, liver weight, hepatic triglyceride content, transaminases, total cholesterol, insulin, HOMA index and inflammatory cytokines suggest that the inhibitory effects of MVC on this bacterial order could contribute to its positive actions on obesity, inflammation and related disorders (fatty liver and insulin resistance for instance).

It is generally accepted that obesity is accompanied by an increase in Firmicutes and a decrease in *Bacteroidales* phyla, although some controversial results have arisen in humans<sup>16</sup>. We have analysed two bacterial orders of the Firmicutes phylum: *Lactobacillales* and *Clostridiales*. HFD induced a significant increase in *Lactobacillales*. These results are in agreement with a recent study that confirms the correlation between concentration of certain lactobacillus species and obesity<sup>17</sup>. MVC showed a tendency to decrease the presence of these bacteria in control and HFD-fed groups. A similar positive association than that observed with *Enterobacteroidales* was obtained between this order and several metabolic parameters. Of interest, the very high correlation observed with liver weight, hepatic triglyceride content and hepatic peroxidation. In this

context, a very recent study has demonstrated that fatty liver accompanies an increase in *Lactobacillus* spp. in the hind gut of C57BL/6 mice fed a HFD<sup>18</sup>. Thus, the associations that we have found could suggest that the decrease observed in *Lactobacillales* after MVC treatment could underline the previously described protective effects of MVC in hepatic steatosis<sup>8</sup>.

*Clostridiales* levels were diminished by HFD feeding whereas MVC did not exert any effect. However, potent negative associations were observed with almost all the parameters studied suggesting a potential protective role of this order in preventing the development of obesity. Thus, the more *Clostridiales* you have, the more protection against obesity. However, a deeper analysis is needed to support this hypothesis since some members of this order have anti-inflammatory effects but others just the opposite<sup>19</sup>.

*Bacteroidales* levels were decreased in HFD mice as previously described<sup>20</sup>. The present results showed opposite effects of MVC administration in control mice in comparison with the obese group. These results could suggest that MVC actions are dependent on a number of factors such as diet composition and energy balance. In fact, other studies have also observed differential actions of some anti-obesity treatments (such as  $\beta$ -adrenergic agonists or Omega-3 fatty acids) between control and HFD-induced overweight/obese animals<sup>21,22</sup>. A very recent study found that administration of *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates HFD-induced metabolic and immune dysfunction associated with intestinal dysbiosis in obese mice<sup>23</sup>. Our results showed a significant increase in the abundance of *Bacteroidales* (which includes the *B. uniformis* among other bacteria) in the HFD/MVC group compared to the HFD, and this increase could be responsible, at least in part, to the beneficial effects of MVC on obesity. However, the absence of associations found with any of the physiological parameters

**Table 2** Associations (Spearman's rank correlation coefficients) found between the abundance of the four bacterial orders analysed and several biochemical and physiological variables.

		ENTEROBACTERIALES		BACTEROIDALES		CLOSTRIDIALES		LACTOBACILLALES	
		Spearman Rho	Significance (two tail)	Spearman Rho	Significance (two tail)	Spearman Rho	Significance (two tail)	Spearman Rho	Significance (two tail)
	Body weight gain (g)	0.570	0.002	-0.212	0.298	-0.702	P<0.001	0.557	0.003
	Food Intake (calories)	0.572	0.002	-0.277	0.171	-0.642	P<0.001	0.486	0.012
	Feed Efficiency	0.566	0.003	-0.196	0.338	-0.715	P<0.001	0.610	0.001
FAT PADS	Adipose Tissue (g)	0.643	P<0.001	-0.177	0.386	-0.672	P<0.001	0.653	P<0.001
	Subcutaneous Adipose Tissue (g)	0.613	0.001	-0.174	0.396	-0.702	P<0.001	0.644	P<0.001
	Epididymal Adipose Tissue (g)	0.660	P<0.001	-0.146	0.478	-0.648	P<0.001	0.660	P<0.001
LIVER	Liver weight (g)	0.533	0.005	-0.234	0.249	-0.480	0.013	0.359	0.071
	Hepatic Triglyceride Content (mg/g tissue)	0.594	0.001	-0.335	0.0094	-0.655	P<0.001	0.547	0.004
	Hepatic Peroxidation (TBARS)	0.425	0.070	-0.035	0.887	-0.400	0.090	0.605	0.006
LIPID METABOLISM	ALT (U/L)	0.594	0.001	-0.335	0.0094	-0.655	P<0.001	0.547	0.004
	AST (U/L)	0.594	0.001	-0.335	0.0094	-0.655	P<0.001	0.547	0.004
	Triglycerides (mg/dL)	0.106	0.608	-0.123	0.550	-0.302	0.134	0.118	0.566
	Total Cholesterol (mg/dL)	0.711	P<0.001	-0.150	0.465	-0.757	P<0.001	0.647	P<0.001
	Total Cholesterol/HDL cholesterol	0.245	0.245	0.109	0.597	-0.093	0.652	0.236	0.245
GLUCOSE	Glucose (mmol/L)	0.372	0.062	-0.144	0.483	-0.675	P<0.001	0.528	0.006
METABOLISM	Insulin ( $\mu$ U/mL)	0.595	0.001	-0.168	0.412	-0.712	P<0.001	0.614	0.001
	HOMA index	0.563	0.003	-0.132	0.519	-0.757	P<0.001	0.630	0.001
ADIPOKINES	Leptin (ng/mL)	0.693	P<0.001	-0.042	0.837	-0.779	P<0.001	0.689	P<0.001
	Adiponectin ( $\mu$ g/mL)	0.074	0.719	-0.074	0.720	0.019	0.925	-0.118	0.565
INFLAMMATORY	TNF $\alpha$ (pg/mL)	0.533	0.005	-0.133	0.517	-0.407	0.039	0.353	0.077
CYTOKINES	IL-6 (pg/mL)	0.443	0.023	-0.246	0.225	-0.183	0.371	0.127	0.535

studied makes this assumption difficult to test. It is plausible that specific bacteria included in this order (such as *B. uniformis*) could be associated with obesity and metabolism but these results do not translate into differences at the order level. More complex metagenomic analyses should be needed to test this hypothesis.

In conclusion, this is the first study demonstrating the ability of MVC to alter gut microbiota composition (at least at the level of bacterial orders). Although some of its actions are dependent on diet composition and animal metabolic status, MVC may constitute a therapeutic option for modulating the obesity-induced changes in gut microbiota in HIV-infected patients. This should be taken into account when designing antiretroviral regimens.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Maraviroc used in this study was a generous gift from Pfizer

The technical help from Emma Recio-Fernández is gratefully acknowledged. We also appreciate the excellent technical assistance of Department of Biomedical Diagnostic, Hospital San Pedro, Logroño, Spain.

This study was supported by a grant from Fundación Rioja Salud (FRS).

## REFERENCES

1. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
2. de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G440-8.
3. Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal

- microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology* 2011;140:976-86.
4. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012;2012:879151.
  5. Parra J, Portilla J, Pulido F, Sanchez-de la Rosa R, Alonso-Villaverde C, Berenguer J, et al. Clinical utility of maraviroc. *Clin Drug Investig* 2011;31:527-42.
  6. Diaz-Delfin J, Domingo P, Giralt M, Villarroya F. Maraviroc reduces cytokine expression and secretion in human adipose cells without altering adipogenic differentiation. *Cytokine* 2013;61:808-15.
  7. Pérez-Matute P, Pérez-Martínez L, Rus A, Jareño M, Blanco JR, Oteo JA. Maraviroc shows differential effects on glucose uptake and lipolysis in human subcutaneous cultured adipocytes in comparison with omental adipocytes. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Glasgow (UK), 2012.
  8. Perez-Martinez L, Perez-Matute P, Aguilera-Lizarraga J, Rubio-Mediavilla S, Narro J, Recio E, et al. Maraviroc, a CCR5 antagonist, ameliorates the development of hepatic steatosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1903-10.
  9. Neff CP, Ndolo T, Tandon A, Habu Y, Akkina R. Oral pre-exposure prophylaxis by anti-retrovirals raltegravir and maraviroc protects against HIV-1 vaginal transmission in a humanized mouse model. *PLoS One* 2010;5:e15257.
  10. Valdecantos MP, Perez-Matute P, Gonzalez-Muniesa P, Prieto-Hontoria PL, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Lipoic acid administration prevents nonalcoholic steatosis linked to long-term high-fat feeding by modulating mitochondrial function. *J Nutr Biochem* 2012;23:1676-84.
  11. Ellis CL, Ma ZM, Mann SK, Li CS, Wu J, Knight TH, et al. Molecular characterization of stool microbiota in HIV-infected subjects by panbacterial and order-level 16S ribosomal DNA (rDNA) quantification and correlations with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;57:363-70.
  12. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012;7:91-109.
  13. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-23.
  14. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
  15. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213-23.
  16. Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1720-4.
  17. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1460-6.
  18. Zeng H, Liu J, Jackson MI, Zhao FQ, Yan L, Combs GF, Jr. Fatty liver accompanies an increase in lactobacillus species in the hind gut of C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J Nutr* 2013;143:627-31.
  19. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med* 2013;5:193ra91.
  20. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:11070-5.
  21. Berraondo B, Marti A, Duncan JS, Trayhurn P, Martinez JA. Up-regulation of muscle UCP2 gene expression by a new beta3-adrenoceptor agonist, trectadrine, in obese (cafeteria) rodents, but down-regulation in lean animals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:156-63.
  22. Perez-Matute P, Perez-Echarri N, Martinez JA, Marti A, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Nutr* 2007;97:389-98.
  23. Gauffin Cano P, Santacruz A, Moya A, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PLoS One* 2012;7:e41079.

Antonio Sorlózano<sup>1</sup>  
Diana Panesso<sup>2</sup>  
José María Navarro-Mari<sup>3</sup>  
Cesar A Arias<sup>2</sup>  
José Gutiérrez-Fernández<sup>1,3</sup>

# Characterization of daptomycin non-susceptible *Enterococcus faecium* producing urinary tract infection in a renal transplant recipient

<sup>1</sup>Department of Microbiology, University of Granada Medical School & ibs, Granada, Spain.

<sup>2</sup>International Center for Microbial Genomics, Molecular Genetics and Antimicrobial Resistance Unit, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia and Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases and Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Texas Medical School at Houston. Texas. USA

<sup>3</sup>Microbiology Area, Granada University Hospital Complex & ibs, Granada, Spain.

---

## ABSTRACT

**Objectives.** Characterization of a urine isolate of daptomycin non-susceptible *Enterococcus faecium* recovered from a patient with kidney transplantation and no history of daptomycin exposure.

**Methods.** After isolation in a urine sample, identification of *E. faecium* was confirmed by amplification of the *E. faecium*-specific gene encoding D-alanyl-D-alanine ligase (*ddl*) and daptomycin susceptibility testing was performed by E-test on cation-adjusted Mueller-Hinton agar. In order to determine the genetic bases of daptomycin resistance, the open reading frames of five genes previously associated with daptomycin resistance in enterococci were sequenced.

**Results.** Substitutions in the response regulator LiaR (S19F) and cardiolipin synthase (R218Q) were identified.

**Conclusions.** To the best of our knowledge, this is the first characterization of emerging daptomycin resistance in *E. faecium* in a Spanish hospital in the absence of daptomycin exposure and in a renal transplant recipient.

**Keywords:** *Enterococcus faecium*, daptomycin non-susceptible, *liaR*, cardiolipin synthase

## Caracterización de *Enterococcus faecium* no sensible a daptomicina produciendo infección del tracto urinario en un paciente trasplantado renal

## RESUMEN

**Objetivos.** Presentamos la caracterización de un aislado de *Enterococcus faecium* no sensible a daptomicina, recuperado de una muestra de orina de un paciente con trasplante

de riñón e infección urinaria y sin antecedentes de exposición previa a daptomicina.

**Métodos.** Tras el aislamiento, la identificación de *E. faecium* fue confirmada por la amplificación del gen que codifica la región específica de la ligasa de la D-alanil-D-alanina (*ddl*) y la prueba de sensibilidad a daptomicina se realizó mediante E-test en agar Mueller-Hinton ajustado para cationes. Con el fin de determinar las bases genéticas de la resistencia a daptomicina, se secuenciaron las regiones de lectura abierta de cinco genes previamente asociados con la resistencia a daptomicina en enterococos.

**Resultados.** Se identificaron cambios en el promotor de LiaR (S19F) y la sintetasa de la cardiolipina (R218Q).

**Conclusiones.** Esta es la primera caracterización de un aislado clínico de *E. faecium* con resistencia a daptomicina en un hospital español, en ausencia de exposición previa y en un receptor de trasplante renal.

**Palabras clave:** *Enterococcus faecium*, daptomicina, *liaR*, cardiolipina sintetasa.

---

## INTRODUCTION

Daptomycin has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) for skin and soft tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteremia. Although this antibiotic does not have an approved indication for multidrug-resistant enterococci, daptomycin has been extensively used against these organisms due to the paucity of other bactericidal options<sup>1</sup>. However, reports of emergence daptomycin non-susceptibility during therapy of enterococci infections appear to be a problem with cases reported even in patients who have not received the antibiotic<sup>2-6</sup>. Here, we report the detection of a clinical isolate of daptomycin non-susceptible *Enterococcus faecium* (MIC=12 mg/L) in a 46-years-old woman with kidney transplantation in Spain.

## PATIENTS AND METHODS

In May 2005, this woman started hemodialysis due to chronic terminal kidney failure (National Kidney Foundation

---

Correspondencia:  
Prof. José Gutiérrez-Fernández  
Department of Microbiology, University of Granada Medical School & ibs.  
Av. de Madrid, 11  
18012 Granada (Spain)  
E-mail: josegf@ugr.es

stage 5) caused by chronic glomerulonephritis<sup>7</sup>. In October 2013, she was admitted to the Service of Nephrology of Virgen de las Nieves University Hospital (VNUH) for a cadaveric renal transplant of the right kidney. At admission, she showed arterial hypertension, non-rheumatic aortic failure with preserved ventricular function, atheromata in ascending aorta and aortic arch, and multinodular goiter. She underwent the surgical procedure without complications and was discharged from the hospital eight days after surgery with prednisone, tacrolimus, mycophenolate mofetil, cotrimoxazole, omeprazole, magnesium and acetylsalicylic acid. Three weeks after hospital discharge, the patient returned to the hospital with urinary complaints, and a spontaneous urine sample was sent to the Clinical Microbiology Laboratory of the VNUH for microbiological diagnosis<sup>8</sup>.

Study of the sample with the Sysmex UF-1000i system (TOA Medical Electronics, Kobe, Japan) revealed 44 white blood cells/ $\mu\text{l}$  in non-centrifuged urine and absence of yeast, erythrocytes or squamous epithelial cells. Culture yielded  $>10^4$  CFU/ml of a single microorganism (isolate 3076755) that was identified as *E. faecium* by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry and the MicroScan<sup>®</sup> system (Siemens Healthcare Diagnostics, Madrid, Spain). Confirmation of the identity of the microorganism was performed by PCR targeting the *ddl* gene encoding the *E. faecium* D-alanyl-D-alanine ligase, as described before<sup>9</sup>. Susceptibility testing yielded a DAP MIC  $>4$  mg/L and resistance to fluoroquinolones, tetracyclines, nitrofurantoin, macrolides (and lincosamides) and high-level resistance to both streptomycin and gentamicin. The isolate was susceptible to fosfomicin (MIC  $\leq 32$  mg/L), glycopeptides (MIC  $\leq 1$  mg/L for vancomycin and for teicoplanin), linezolid (MIC = 2 mg/L) and quinupristin-dalfopristin (MIC  $\leq 0.5$  mg/L). *E. faecalis* ATCC 29212 and *S. aureus* ATCC 29213 served as controls for susceptibility testing.

## RESULTS

Daptomycin MIC by E-test on cation-adjusted Mueller-Hinton agar<sup>10</sup> was 12 mg/L. Of note, neither the recipient nor the donor had documented exposure to daptomycin or evidence in their medical records of daptomycin administration before or, in the case of the former, after transplantation. The patient was treated with intravenous fosfomicin and subsequent microbiological studies were negative.

Multilocus sequence typing (MLST) analysis<sup>11</sup> was performed to detect the housekeeping genes adenylate kinase (*adk*), ATP synthase alpha subunit (*atpA*), D-alanine-D-alanine ligase (*ddl*), glucose-6-phosphate dehydrogenase (*gdh*), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*gya*), phosphate ATP-binding cassette transporter (*pstS*), and phosphoribosylaminoimidazole carboxylase ATPase subunit (*purK*), revealing that the isolate belonged to ST117 (clonal cluster 17). In order to determine the genetic bases of daptomycin resistance, the open reading frames of five genes previously associated with daptomycin resistance in enterococci<sup>12</sup> were sequenced in their entirety including *i*) *liaFSR*, encoding a three-component regulatory system LiaFSR that is postulated to

orchestrate the cell envelope response to antibiotics and antimicrobial peptides<sup>13,14</sup>, *ii*) *gdpD*, encoding a glycerophosphoryl-diester-phosphodiesterase that is involved in cell membrane phospholipid metabolism, and *iii*) *cls* encoding a cardiolipin synthetase that mediates synthesis of cardiolipin, an important phospholipid of bacterial cell membranes. A mutation was defined as a nucleotide change that resulted in an amino acid substitution that was not present in any other daptomycin-susceptible enterococci whose genomes are publicly available. Interestingly, two putative amino acid substitutions were found; *i*) a novel S19F in the response regulator LiaR which is located in the putative receiver domain of the protein<sup>15</sup> and *ii*) R218Q in the predicted phospholipase domain of CIs that has been described before<sup>12,16</sup>.

## DISCUSSION

Enterococci are gram-positive, facultative anaerobes that commonly colonize gastrointestinal and genitourinary tracts. They are generally considered to be of low virulence but are associated with hospital-acquired infections, including UTI, bacteraemia, postsurgical wound infections, and gastrointestinal infections<sup>5,16</sup>. *E. faecium* is frequently isolated in urine samples from UTI patients hospitalized in our Department of Nephrology, and phenotypes of resistance to beta-lactam antibiotics, fluoroquinolones, macrolides and of high-level resistance to aminoglycosides are commonly detected in these samples, although almost all ( $>99.9\%$ ) of clinical *E. faecium* isolates remain susceptible to linezolid, glycopeptides, and daptomycin (data not shown).

Daptomycin, a cyclic lipopeptide with *in vitro* bactericidal activity against Gram-positive bacteria including multidrug-resistant enterococci acts by causing important changes in the biophysical properties of the cell membrane of the bacterial cell membrane altering cell division and cell wall synthesis<sup>17</sup>. Daptomycin is now widely used against severe multidrug-resistant enterococci (including VRE) infections, although it is not approved for these conditions<sup>5,18</sup>. In our hospital, the utilization of daptomycin began in 2008 and has progressively increased over the past six years; however, daptomycin exposure was not identified as a risk factor in the present case, a phenomenon that has been reported previously<sup>6</sup>.

Daptomycin non-susceptible enterococci (DNSE) are emerging as important causes of healthcare-associated infection affecting patients with multiple comorbid conditions, patients exposed to antimicrobials in the previous three months (especially third-generation cephalosporins and metronidazole) or intraabdominal disease. There have been reports of DNSE in immunocompromised patients with severe chronic disease, as in the present case, and recent intraabdominal surgery<sup>3,5,6</sup>. Interestingly, daptomycin resistance has been often associated with mutations in genes encoding two groups of proteins *i*) regulatory systems that orchestrate the cell envelope stress response (LiaFSR and YycFGH) and *ii*) enzymes involved in phospholipid metabolism. The isolate of our patient exhibited a novel substitution in the response regulator LiaR and also harboured a change in the active site of the cardiolipin synthase. Both

proteins have been previously shown to be important for the Daptomycin-non-susceptible phenotype and our results confirm previous observations.

In Spain, linezolid, daptomycin and tigecycline remain as therapeutic options against infections caused by multi-resistant enterococci<sup>19</sup>. However, there have been reports of increases in daptomycin MIC in isolates of methicillin-resistant *S. aureus* treated with this antibiotic, although values remain within the susceptibility range<sup>20</sup>, and resistance to linezolid has been documented in *E. faecalis* and *E. faecium* in some Spanish hospitals<sup>21</sup>. To the best of our knowledge, this is the first case and characterization of emerging daptomycin resistance in *E. faecium* in a Spanish hospital in the absence of daptomycin exposure. Clinicians should be aware of the emergence of daptomycin non-susceptible enterococci in immunocompromised patients with or without a history of daptomycin exposure and check for daptomycin susceptibilities.

## FUNDING

This work was supported only by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (National Institutes of Health [NIH] grant R01 AI093749 to C. A. A.).

## TRANSPARENCY DECLARATIONS

All authors: None to declare.

## REFERENCES

- Canton R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1126-36.
- Kelesidis T, Humphries R, Uslan DZ, Pegues DA. Daptomycin non-susceptible enterococci: an emerging challenge for clinicians. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 228-34.
- Kelesidis T, Tewhey R, Humphries RM. Evolution of high-level daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy is associated with limited mutations in the bacterial genome. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1926-8.
- Munoz-Price LS, Lolans K, Quinn JP. Emergence of resistance to daptomycin during treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 565-6.
- Storm JC, Diekema DJ, Kroeger JS, Johnson SJ, Johannsson B. Daptomycin exposure precedes infection and/or colonization with daptomycin non-susceptible enterococcus. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1: 19.
- Judge T, Pogue JM, Marchaim D, Ho K, Kamatam S, Parveen S, et al. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci with reduced susceptibility to daptomycin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 1250-4.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-S266.
- Gutiérrez-Fernández J, Lara A, Bautista MF, de Dios Luna J, Polo P, Miranda C, et al. Performance of the Sysmex UF1000i system in screening for significant bacteriuria before quantitative culture of aerobic/facultative fast-growth bacteria in a reference hospital. *J Appl Microbiol* 2012; 113:609-14.
- Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 24-7. (Erratum in: *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1434).
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Ninth Edition: Approved Standard M07-A9*. CLSI, Wayne, PA, USA, 2012.
- Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multi-locus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1963-71.
- Arias CA, Panesso D, McGrath DM, Qin X, Mojica MF, Miller C, et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *N Engl J Med* 2011; 365: 892-900.
- Jordan S, Hutchings MI, Mascher T. Cell envelope stress response in Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32: 107-46.
- Suntharalingam P, Senadheera MD, Mair RW, Lévesque CM, Cvitkovitch DG. The LiaFSR system regulates the cell envelope stress response in *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol* 2009; 191: 2973-84.
- Bourret RB. Receiver domain structure and function in response regulator proteins. *Curr Opin Microbiol* 2010; 13: 142-9.
- Palmer KL, Daniel A, Hardy C, Silverman J, Gilmore MS. Genetic basis for daptomycin resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3345-56.
- Pogliano J, Pogliano N, Silverman JA. Daptomycin-mediated reorganization of membrane architecture causes mislocalization of essential cell division proteins. *J Bacteriol* 2012; 194: 4494-504.
- Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 759-80.
- Cercenado E. Enterococcus: phenotype and genotype resistance and epidemiology in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (Suppl 5): 59-65.
- Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 568-71.
- Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, García-A, Ubeda MG, Busselo MS, Cisterna R, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65: 175-9.

Alfonso Javier Carrillo-  
Muñoz<sup>1</sup>  
Cristina Tur-Tur<sup>2</sup>  
Délia Cárdenes<sup>1</sup>  
Florencia Rojas<sup>3</sup>  
Gustavo Giusiano<sup>3</sup>

# Perfil de sensibilidad antifúngica *in vitro* de *Scopulariopsis brevicaulis* aislados de onicomiosis

<sup>1</sup>Departamento Microbiología. ACIAM, Barcelona, ESPAÑA. SDPI.

<sup>2</sup>Cap Manso, Barcelona ESPAÑA.

<sup>3</sup>Departamento Micología. Instituto de Medicina Regional. Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, ARGENTINA

---

## RESUMEN

Se ha estudiado el perfil de actividad antifúngica *in vitro* de amorolfina (AMR), bifonazol (BFZ), clotrimazol (CLZ), econazol (ECZ), fluconazol (FNZ), itraconazol (ITZ), ketoconazol (KTZ), miconazol (MNZ), oxiconazol (OXZ), tioconazol (TCZ) y terbinafina (TRB) frente a 26 aislamientos clínicos de *Scopulariopsis brevicaulis* obtenidos de muestras clínicas de pacientes con onicomiosis, por medio de un método estandarizado de microdilución. A pesar de que este hongo filamentoso ha sido descrito como resistente frente a un amplio espectro de antifúngicos, los datos obtenidos muestran una mejor actividad fungistática *in vitro* de AMR, OXZ y TRB (0,08; 0,3 y 0,35 mg/L, respectivamente) en comparación con la de CLZ (0,47 mg/L), ECZ (1,48 mg/L), MNZ (1,56 mg/L), BFZ (2,8 mg/L), TCZ (3,33 mg/L), KTZ (3,73 mg/L). FNZ (178,47 mg/L) e ITZ (4,7 mg/L) mostraron una reducida actividad antifúngica *in vitro*. Las CMI's obtenidas muestran la reducida sensibilidad *in vitro* en general de *S. brevicaulis* a los antifúngicos utilizados y que son de posible uso para el tratamiento de las onicomiosis con la excepción de AMR, OXZ y TRB.

**PALABRAS CLAVE:** *Scopulariopsis brevicaulis*, sensibilidad antifúngica, onicomiosis

## *In vitro* antifungal susceptibility profile of *Scopulariopsis brevicaulis* isolated from onychomycosis

## ABSTRACT

We studied the *in vitro* antifungal activity profile of amorolfine (AMR), bifonazole (BFZ), clotrimazole (CLZ), econazole (ECZ), fluconazole (FNZ), itraconazole (ITZ), ketoconazole (KTZ),

miconazole (MNZ), oxiconazole (OXZ), tioconazole (TCZ) and terbinafine (TRB) against 26 clinical isolates of *Scopulariopsis brevicaulis* from patients with onychomycosis by means of a standardized microdilution method. Although this opportunistic filamentous fungi was reported as resistant to several broad-spectrum antifungals agents, obtained data shows a better fungistatic *in vitro* activity of AMR, OXZ and TRB (0.08, 0.3, and 0.35 mg/L, respectively) in comparison to that of CLZ (0.47 mg/L), ECZ (1.48 mg/L), MNZ (1.56 mg/L), BFZ (2.8 mg/L), TCZ (3.33 mg/L), KTZ (3.73 mg/L). FNZ (178.47 mg/L) and ITZ (4.7 mg/L) showed a reduced *in vitro* antifungal activity against *S. brevicaulis*. Obtained MICs show the low *in vitro* antifungal susceptibility of *S. brevicaulis* to topical drugs for onychomycosis management, with exceptions (AMR, OZX and TRB).

**KEY WORDS:** *Scopulariopsis brevicaulis*, antifungal susceptibility, onychomycosis.

## INTRODUCCIÓN

*Scopulariopsis brevicaulis* es un hongo filamentoso capaz de utilizar la queratina y de sobrevivir de forma experimental en condiciones extremas durante largos períodos de tiempo<sup>1,2</sup>. Debido a su capacidad queratinolítica, también se comporta como patógeno oportunista y puede ser aislado como agente etiológico de infecciones del estrato córneo, más frecuentemente en casos de onicomiosis<sup>3,9</sup>. *S. brevicaulis* también está considerado como patógeno secundario en onicomiosis causadas por otros agentes y en uñas que han sufrido diversos tipos de traumatismos previos, en los que aparece con una frecuencia entre el 1 y el 11,5%<sup>10-14</sup>. Las infecciones por *S. brevicaulis* se caracterizan por presentar una elevada tasa de fracaso terapéutico<sup>15-17</sup>. Las causas pueden deberse a una combinación de factores relacionados con el tratamiento, como ser, la utilización de un antifúngico con poca o nula actividad frente al patógeno, la vía de administración inadecuada y la mala distribución o penetración del fármaco en la uña. Pero también es importante considerar el incumplimiento por parte del paciente frente a terapias de larga duración carentes de efectos manifiestamente visibles a corto plazo<sup>16,18</sup>. Se estima que la tasa de cumplimiento de los tratamientos de onicomiosis es aproximadamente del 51%<sup>15</sup>.

---

Correspondencia:  
Alfonso-Javier Carrillo-Muñoz.  
Departamento Microbiología-Micología. ACIAM. Apdo Postal 10178. 08080 Barcelona. España.  
E-mail: acarrillo@aciam.es

Teniendo en cuenta que los hongos filamentosos no dermatofitos tienen patrones de sensibilidad *in vitro* diferentes a los hongos dermatofitos y que algunos antifúngicos no presentan actividad frente muchos de los éstos hongos productores de onicomicosis, la identificación del agente etiológico y el conocimiento del perfil de sensibilidad antifúngica *in vitro* resulta importante para establecer una estrategia terapéutica que pueda resultar efectiva.

El objetivo de este trabajo ha sido determinar el perfil de sensibilidad *in vitro* de aislamientos de *S. brevicaulis* obtenidos de pacientes con onicomicosis, frente a 11 antifúngicos de uso clínico frecuente en este tipo de infección.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La actividad antifúngica *in vitro* de amorolfina (AMR), bifonazol (BFZ), clotrimazol (CLZ), econazol (ECZ), fluconazol (FNZ), itraconazol (ITZ), ketoconazol (KTZ), miconazol (MNZ), oxiconazol (OXZ), tioconazol (TCZ) y terbinafina (TRB) fue determinada frente a 26 aislamientos de *S. brevicaulis* obtenidos de pacientes con onicomicosis.

Para la valoración se utilizó el método de microdilución en caldo basado en los protocolos estandarizados por el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) para hongos filamentosos, aplicando algunas modificaciones<sup>19</sup>. Se utilizó RPMI 1640 como medio base de cultivo con L-glutamina y tamponado a pH 7 con MOPS (Sigma Aldrich Química). Los inóculos fueron preparados en solución de Tween 20 al 1% (Sigma-Aldrich Química) a partir de cultivos puros en Agar Patata Glucosado e incubados hasta 5 días a 35°C. Tras dilución en el medio de cultivo, el tamaño final del inóculo alcanzado fue de 0,4-5 x 10<sup>4</sup> UFC/mL. Las diluciones de los antifúngicos se prepararon a partir de drogas puras (Sigma Aldrich Química) y el rango de concentraciones utilizado fue de 0,25-256 mg/L para FNZ y de 0,015-16 mg/L para el resto de los antifúngicos ampliando los rangos de concentración especificados por el documento M38-A2<sup>19</sup>. Las placas se incubaron a 35°C con lecturas periódicas a los 2 días, ampliándose éstas en caso de no detectarse crecimiento valorable a los 3 y 5 días. Las CMI se establecieron por comparación con los pocillos control de crecimiento, correspondiendo a las que produjeron el 50% de la inhibición respecto a éstos para FNZ y KTZ; el 100% para ITZ. Para el resto de sustancias se aplicó el mismo criterio que figura en el documento M38-A2 para TRB que es el del 80% de la inhibición respecto de los pocillos control de crecimiento.

En el ensayo se incluyeron las cepas de referencia *Aspergillus fumigatus* NCPF 7100 y *Aspergillus fumigatus* NCPF 7099. Para cada antifúngico se calculó la media geométrica de las CMI, a fin de comparar la actividad de los mismos.

## RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 1 se muestran las medias geométricas de las CMI obtenidas frente a los 26 aislamientos clínicos de *S. brevicaulis* que fueron tomadas a los 3 y 5 días de incubación

debido a que a las 48 h no se observó crecimiento valorable en los pocillos control de crecimiento. Se observó la reducción de la actividad antifúngica *in vitro* de todas las sustancias ensayadas al incrementar el tiempo de incubación.

TRB es un antifúngico de uso oral ampliamente utilizado para el tratamiento de la onicomicosis por dermatofitos y hongos filamentosos no dermatofitos, incluso en terapia combinada<sup>20</sup>. En este estudio TRB presentó una elevada actividad antifúngica *in vitro*. Los derivados triazólicos ITZ y FNZ, por el contrario, mostraron las CMI más elevadas, en especial FNZ, que fue el antifúngico menos activo *in vitro* de todos los ensayados. Los hongos filamentosos son, en general, resistentes a FNZ con valores CMI  $\geq 64$  mg/L y  $> 8$  mg/L para ITZ<sup>21</sup>. CMI superiores a esos puntos de corte están asociados a resistencias clínicas y fallos terapéuticos en el caso de infecciones diseminadas graves causadas por hongos filamentosos no dermatofitos aunque no existe tal asociación en el caso de la onicomicosis<sup>19</sup>. Los valores obtenidos en el estudio fueron en todos los casos superiores a esos valores para FNZ e ITZ. En este caso, únicamente un único aislamiento mostró una CMI que estaría dentro del rango considerado como sensible. La reducida actividad antifúngica *in vitro* obtenida con los derivados triazólicos coincide con la bibliografía, incluso al emplear otros métodos de estudio de sensibilidad *in vitro*, en los que se describe un 80-95% de aislamientos resistentes a FNZ, ITZ, VRZ, KTZ y MNZ<sup>22-26</sup>.

Los valores de CMI para ITZ y TRB obtenidos en este estudio son inferiores a los publicados por Cuenca-Estrella (ITZ 8 mg/L y TRB 14,4 mg/L)<sup>27</sup>. Al comparar nuestros resultados con otros estudios es importante considerar el mayor número de cepas estudiadas y las diferencias metodológicas que pueden llegar a suponer una influencia significativa en las CMI de algunos antifúngicos<sup>27,28</sup>. A diferencia de estos autores, nosotros utilizamos el medio de cultivo sin el suplemento del 2% de glucosa y adaptándolo al de referencia del CLSI M38-A2 usado para la valoración con hongos filamentosos<sup>19</sup>.

**Tabla 1** Actividad antifúngica *in vitro* (medias geométricas de las CMI) frente a *S. brevicaulis* (n=26).

Antifúngico	CMI (mg/L)	
	3d	5d
Amorolfina	0,08	0,47
Bifonazol	2,8	4,15
Clotrimazol	0,47	1,35
Econazol	1,48	3,56
Fluconazol	178,47	211,92
Itraconazol	4,7	4,3
Ketoconazol	3,73	4,51
Miconazol	1,56	4,64
Oxiconazol	0,3	0,8
Tioconazol	3,33	4,8
Terbinafina	0,35	1

CMI= concentración mínima inhibitoria

AMR fue el antifúngico con mayor actividad *in vitro* en este estudio. Esta podría ser una buena elección para el tratamiento tópico de las infecciones producidas por *S. brevicaulis*. Los imidazoles también tienen un amplio uso como antifúngicos de administración tópica. CLZ y OXZ fueron los más activos fueron y BFZ, ECZ, MNZ, KTZ y TCZ los menos activos. Algunos estudios ponen de manifiesto la reducida actividad antifúngica *in vitro* de los antifúngicos imidazólicos como CLZ, BFZ, TCZ y también de TRB aunque se utilice una metodología diferente<sup>14,25,27-30</sup>.

Las CMI obtenidas muestran la reducida sensibilidad *in vitro* en general de *S. brevicaulis* a los antifúngicos utilizados y que son de posible uso para el tratamiento de las onicomicosis. TRB como antifúngico de administración oral y AMR de aplicación tópica, mostraron la mejor actividad fungicida *in vitro*, superior a ITZ, KTZ, MNZ y TCZ, siendo FNZ el antifúngico menos activo para todos los aislados ensayados. No obstante los valores obtenidos para algunas sustancias pueden ser inferiores a las concentraciones que se alcanzan tras la administración oral o tópica de algunos de ellos de forma individual o en combinación con otros antifúngicos.

A la vista de los datos obtenidos en este estudio, *S. brevicaulis* presenta una sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos que depende de la sustancia evaluada. Esta, además, presenta diferencias con respecto al perfil de sensibilidad que caracteriza otras especies de hongos involucradas en este tipo de infección. AMR, TRB y OXZ parecen tener una mayor actividad antifúngica *in vitro* que el resto de sustancias ensayadas. No obstante, el documento M38-A2 especifica que las CMI que la mayoría de hongos dermatofitos, grupo que no incluye a *Scopulariopsis* spp., presentan para la TRB es inferior o igual a 0,25 mg/L a excepción de algunos *T. rubrum* sin que exista correlación de éstos valores con la curación clínica. Por ello, es imprescindible realizar una correcta identificación del agente etiológico en la onicomicosis, previa al inicio del tratamiento, para seleccionar el antifúngico más adecuado a la vista también de distintos parámetros farmacológicos como son los valores de capacidad de penetración, acumulación y tiempo de permanencia en la uña<sup>18,31-35</sup>. En el caso de la TRB se alcanzan valores de biodisponibilidad del 70% al 80% alcanzando valores terapéuticos en estrato córneo de la piel así como uñas y pelo rápidamente en donde se mantiene durante periodo de tiempo prolongados<sup>31</sup>. Estos datos farmacocinéticos permiten abordar el tratamiento de esta infección mediante terapia combinada, muy útil en el caso de la TRB con otros antifúngicos para el tratamiento de infecciones no dermatofíticas por hongos resistentes o mixtas<sup>18,32,36</sup>.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido ninguna financiación por parte de entidad pública ni privada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Filipello-Marchisio V, Fusconi A, Querio FL. *Scopulariopsis brevicaulis*: a keratinophilic or a keratinolytic fungus? *Mycoses* 2000;43:281-92.
- Carrillo-Muñoz AJ, Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Dronda-Ayza A. Estudio comparativo sobre la supervivencia de 5 especies de dermatofitos y *Scopulariopsis brevicaulis* en arena de playa, bajo condiciones de laboratorio. *Rev Iberoam Micol* 1990;7:36-8.
- Roberts, DT, Evans EGV, Allen BR. Infecciones Fúngicas de las uñas. Doyma Eds. Madrid 1994.
- Petanovi M, Tomi Paradzic M, Kristof Z, Cvitkovi A, Topolovac Z. *Scopulariopsis brevicaulis* as the cause of dermatomycosis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18:8-13.
- Szentel JA, Kam JK, Yohendran J, Morrissey O, Hall AJ. Presumed *Scopulariopsis brevicaulis* chorioretinitis in a stem cell transplant recipient. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:314-5.
- Satyavani M, Viswanathan R, Harun NS, Mathew L. Pulmonary *Scopulariopsis* in a chronic tobacco smoker. *Singapore Med J* 2010;51:e137-9.
- Vignon M, Michonneau D, Baixench MT, Al-Nawakil C, Bouscary D, Buzyn A, et al. Disseminated *Scopulariopsis brevicaulis* infection in an allogeneic stem cell recipient. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1276-7.
- Salmon A, Debourgogne A, Vasbien M, Clément L, Collomb J, Plénat F, et al. Disseminated *Scopulariopsis brevicaulis* infection in an allogeneic stem cell recipient: case report and review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:508-12.
- Beltrame A, Sarmati L, Cudillo L, Cerretti R, Picardi A, Anemona L, et al. A fatal case of invasive fungal sinusitis by *Scopulariopsis acremonium* in a bone marrow transplant recipient. *Int J Infect Dis* 2009;13:e488-92.
- López-Jodra O, Torres-Rodríguez JM. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:s11-s15.
- Gupta AK, Ryder JE, Baran R, Summerbell RC. Non-dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:257-68.
- Moreno G, Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. *Clin Dermatol* 2010;28:160-3.
- Midgley G, Moore MK. Onychomycosis. *Rev Iberoam Micol* 1998;15:117.
- Torres-Rodríguez JM, Carrillo-Muñoz AJ, Madrenys-Brunet N. Minimal inhibitory concentrations of sertaconazole, miconazole and clotrimazole against 14 strains of *Scopulariopsis brevicaulis* isolated from onychomycosis. *J Mycol Med* 1993;4:225-228.
- Llambich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:127-12.
- del Palacio A, Garau M, González-Escalada A, Calvo MT. Trends in the treatment of dermatophytosis. In Kushawa RKS and Guarro J Eds. *Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi*. Bilbao 2000. pp 148-158.
- Tan JS, Joseph WS. Common fungal infections of the feet in patients with diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2004;21:101-12.
- Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. Antifungal agents for onychomycoses. *Rev Iberoam Micol* 2010;27:49-56.

19. Clinical for Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: approved standard-second edition. Document M38-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
20. Gupta AK, Paquet M. Management of onychomycosis in Canada in 2014. *J Cutan Med Surg*. 2014;18:1-14.
21. Skora M, Macura AB, Bulanda M, *In vitro* antifungal susceptibility of *Scopulariopsis brevicaulis* isolates. *Med Mycol* 2014;52:723-7.
22. Carrillo-Muñoz AJ, Cárdenes DC, Carrillo-Orive B, Rodríguez V, del Valle O, Casals J, et al. Actividad antifúngica de voriconazol frente a hongos dermatofitos y *Scopulariopsis brevicaulis* determinada por el método de difusión en agar NeoSensitabs. *Rev Iberoam Micol* 2003;2:S7.
23. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Guarro J, Quindós G, Guardia C, del Valle O, et al. *In vitro* activity of voriconazole against dermatophytes, *Scopulariopsis brevicaulis* and other opportunistic fungi as agents of onychomycosis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:157-6.
24. Carrillo-Muñoz AJ, Guglietta A, Palacín C, Casals J, del Valle O, Guardia C, et al. *In vitro* antifungal activity of sertaconazole compared with nine other drugs against 250 clinical isolates of dermatophytes and *Scopulariopsis brevicaulis*. *Chemotherapy* 2004;50:308-1.
25. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Cárdenes D, Hernández-Molina JM, Eraso E, Quindós G, et al. Terbinafine susceptibility patterns for onychomycosis-causative dermatophytes and *Scopulariopsis brevicaulis*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:540-3.
26. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Del Valle O, Santos P, Giusiano G, Guardia C, et al. *In vitro* antifungal activity of sertaconazole nitrate against recent isolates of onychomycosis causative agents. *J Chemother* 2008;20:521-3.
27. Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. *Scopulariopsis brevicaulis*, a fungal pathogen resistant to broad-spectrum antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2339-41.
28. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW. Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:401-14.
29. Carrillo-Muñoz AJ, Santos P, del Valle O, Quindós G. ¿Es activa la amfotericina B frente a hongos dermatofitos y *Scopulariopsis brevicaulis* Rev Esp Quimioter 2004; 17:244-9.
30. Carrillo-Muñoz AJ, Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Gallach-Bau C. Microdilution susceptibility for *Candida*, dermatophytes and moulds using flutrimazole and clotrimazole. *J Mycol Med* 1994;4:34-6.
31. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145:415-24.
32. Krishnan-Natesan S. Terbinafine: a pharmacological and clinical review. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2723-33.
33. Baran R, Gupta AK, Piérard GE. Pharmacotherapy of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:609-24.
34. Kawada A, Aragane Y, Tezuka T. Clinical and pharmacokinetic studies of continuous itraconazole for the treatment of onychomycosis. *J Dermatol* 2004;31:104-8.
35. Gupta AK, Ryder JE. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:469-79.
36. Carrillo-Muñoz AJ, Finkelievich J, Tur-Tur C, Eraso E, Jauregizar N, Quindós G et al. Combination antifungal therapy: a strategy for the management of invasive fungal infections. *Rev Esp Quimioter* 2014;27:141-58.

Francisco Javier Candel<sup>1</sup>  
Elvira Baos<sup>1</sup>  
Mercedes Nieto<sup>2</sup>  
Juan José Picazo<sup>1</sup>

# Could ceftaroline be an alternative therapy for linezolid resistant *Staphylococcus epidermidis* infections in Intensive Care Medicine?

<sup>1</sup>Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, Spain  
<sup>2</sup>Intensive Care Medicine Department. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, Spain

---

## ABSTRACT

**Introduction.** Coagulase negative *Staphylococcus* continues generating interest in critically ill patients, due to their infections in extended admissions, in instrumented patients and due to their described multidrug resistance, which include glycopeptide heteroresistance and the increase in oxazolidinone resistance. Ceftaroline is a new cephalosporin with activity against resistant gram-positives, which, being betalactam, may provide adequate safety profile in the critical ill patient. The aim of this study was to determine the activity of ceftaroline and other antimicrobial agents against methicillin and linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis*.

**Material and methods.** We studied susceptibility of ceftaroline, tigecycline, daptomycin and vancomycin in a total of sixty-eight methicillin and linezolid-resistant *S. epidermidis* isolates with clinical significance from an Intensive Care Unit, using E-test.

**Results.** All strains were susceptible to the four antimicrobial agents, regardless of the level of resistance to linezolid.

**Conclusion.** Ceftaroline could be an alternative in the treatment of methicillin and linezolid-resistant *S. epidermidis* infections in critically ill patients.

**Key words:** *Staphylococcus epidermidis*, Linezolid resistance, ceftaroline

## ¿Podría ceftarolina ser una alternativa terapéutica frente a las infecciones por *Staphylococcus epidermidis* en el paciente crítico?

## RESUMEN

**Introduction.** *Staphylococcus* coagulasa negativo sigue generando interés en los pacientes críticos, debido a sus infecciones en los ingresos prolongados, en pacientes instrumentados y, debido a su resistencia a múltiples fármacos descrito, que incluyen la heteroresistencia a glicopéptidos y el aumento de la resistencia oxazolidinonas. Ceftarolina es una nueva cefalosporina con actividad frente a grampositivos resistentes, que, por ser un betalactámico, podría proporcionar un perfil de seguridad adecuado en el paciente crítico. El objetivo de este estudio fue determinar la actividad de ceftarolina y otros agentes antimicrobianos frente a cepas de *Staphylococcus epidermidis* resistente a metilicina y linezolid.

**Material y métodos.** Estudiamos la sensibilidad de ceftarolina, tigeciclina, daptomicina y vancomicina en un total de sesenta y ocho aislamientos con significación clínica de *S. epidermidis* resistente a metilicina y linezolid en una Unidad de Cuidados Intensivos, usando E-test.

**Resultados.** Todas las cepas fueron sensibles a los cuatro agentes antimicrobianos, con independencia del nivel de resistencia a linezolid.

**Conclusión.** Ceftarolina podría ser una alternativa en el tratamiento de infecciones por *S. epidermidis* resistente a metilicina y linezolid en el paciente crítico.

**Palabras clave:** *Staphylococcus epidermidis*, Linezolid resistance, ceftaroline

---

## INTRODUCTION

Infection by coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) is generating increasing interest in intensive care units (ICU) because these microorganisms to attach to devices and are frequently multidrug resistant. Recently, heteroresistance to vancomycin has slightly increased, and linezolid resistance among CNS isolates in Spanish ICUs has reached 20%<sup>1</sup>. Ceftaroline is

---

Correspondencia:  
Francisco Javier Candel González  
Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.  
Tel. +34 91 330 3486  
Fax: +34 91 330 3478  
E-mail: fj.candel@gmail.com

a new cephalosporin with activity against multidrug resistant *Staphylococci*. The objective of this pilot study was to determine the *in vitro* activity of ceftaroline and other antimicrobial agents among methicillin and linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MLRSE) obtained from clinical samples over a 4 year period in order to optimize antimicrobial therapy.

## MATERIAL AND METHODS

From 2008–2011, MLRSE with clinical significance were collected in the 50-bed ICU of a 1000-bed teaching hospital in downtown Madrid. We determined minimum inhibitory concentrations (MICs) for linezolid, vancomycin, daptomycin, and tigecycline using VITEK panels (bioMérieux SA, Marcy l'Etoile, France) or the WIDER system (Francisco Soria Melguizo SA, Madrid, Spain). Linezolid MICs were confirmed and ceftaroline MICs determined using the E-test (AB BIODISK, Solna, Sweden). Following Clinical Laboratory Standards Institute guidelines, we considered strains ceftaroline-susceptible when the MICs were  $\leq 1$  mg/L and resistant when MICs were  $> 1$  mg/L<sup>3,4</sup>.

## RESULTS AND DISCUSSION

Sixty eight MLRSE strains were obtained; 29 from hemocultures, 24 from infected catheters, and 9 from corporal fluids (6 pleural, 2 peritoneal, and 1 cerebrospinal fluid). The remaining 6 were obtained from surgical site infection exudates. All strains were susceptible to ceftaroline (29 had MIC of 0.5 mg/L and 39 had MIC of 1 mg/L) independent of their level of resistance to linezolid. All 68 strains were tested with other antimicrobial agents and all were susceptible to vancomycin (MIC<sub>50</sub> 2 mg/L, MIC<sub>90</sub> 4 mg/L), daptomycin (MIC<sub>50</sub> 0.5 mg/L, MIC<sub>90</sub> 0.5 mg/L), and tigecycline (MIC<sub>50</sub> 0.125 mg/L, MIC<sub>90</sub> 0.5 mg/L) (table 1).

Ceftaroline is a fifth generation cephalosporin with activity against Gram-negative and Gram-positive organisms, including those resistant to methicillin. It has better lung diffusion than daptomycin or vancomycin, and higher plasma concentrations than linezolid can be achieved<sup>5</sup>. Thus, the bactericidal activity of ceftaroline is more rapid than vancomycin and linezolid (minimum bactericidal concentration against *S. aureus* of 1, 2, and  $>64$  mg/L, respectively)<sup>6,7</sup>. Against linezolid-resistant CNS, ceftaroline has MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> values of 0.5 and 0.5 mg/L, respectively. In daptomycin non-susceptible strains, it has a MIC range of 0.03 mg/L to 0.12 mg/L<sup>8,9</sup>. In our study, 4 of the 8 MLRSE strains with a vancomycin MIC of 4 mg/L were susceptible to ceftaroline, with a MIC of 0.5 mg/L. The other 4 strains had MICs of 1 mg/L. All 8 strains were treated with vancomycin or daptomycin with good evolution.

Most of our MLRSE isolates were isolated from blood cultures and vascular catheters. Bacteraemia is the third most common cause of infection in ICUs in Spain after ventilator-associated pneumonia and urinary tract infections in patients with urinary catheters. Over one third of these are related to vascular catheters and *S. epidermidis* is the most frequently isolated pathogen. Vancomycin and daptomycin, after catheter removal, are frequently used to treat this type of infection<sup>1</sup>. Ceftaroline has not been used for MLRSE bacteraemia; however, about 120 cases are reported in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemic infections. The main indications for use (alone or in combination) were vancomycin MIC  $>2$  mg/L, daptomycin MIC  $>1$  mg/L, poor clinical response after treatment with any of the above, recurrent or persistent bacteraemia, and toxicity<sup>10,11</sup>. The success rate was  $>50\%$  and the drug was generally well tolerated<sup>10</sup>. Therefore, we believe that ceftaroline could represent an alternative treatment for MLRSE infections.

**Table 1** Ceftaroline, daptomycin, vancomycin, and tigecycline susceptibility among MLRSE strains, grouped by the origin of the clinical sample.

Source (N = 68)	Ceftaroline MIC	Linezolid MIC		Daptomycin MIC		Vancomycin MIC		Tigecycline MIC	
		Low level resistance $\leq 32$ mg/L ( <i>cfr</i> gene, G2576T, G125S alone)*	High level resistance $\geq 32$ mg/L (combination among <i>cfr</i> gene, G2576T, G125S)*	$< 1$ mg/L	$= 1$ mg/L	$\leq 2$ mg/L	$\geq 4$ mg/L	$< 0.5$ mg/L	$\geq 0.5$ mg/L
		Hemoculture (n=29)	0.5 mg/L 1 mg/L	5 9	7 8	10 17	2 -	9 16	2 2
Catheter (n=24)	0.5 mg/L 1 mg/L	5 2	4 13	9 15	- -	7 14	2 1	8 9	1 6
Corporal fluid (n=9)	0.5 mg/L 1 mg/L	- 1	4 4	4 5	- -	4 4	- 1	3 5	1 -
Exudate (n=6)	0.5 mg/L 1 mg/L	2 1	2 1	3 1	2 -	4 2	- -	3 1	1 1

MLRSE= Methicillin- and linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MIC = minimal inhibitory concentration.

\* (Linezolid resistance characterization from reference 2).

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by FIS PI13/01471 from Ministerio de Economía y Competitividad. Spanish Government.

Some of the results in this manuscript were presented at the 54<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 5-9 September, 2014, Washington.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interests to declare.

## REFERENCES

1. Envin Helics. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. Accessed October 17, 2014.
2. Baos E, Candel FJ, Merino P, Pena I, Picazo JJ. Characterization and monitoring of linezolid-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* in an intensive care unit 4 years after an outbreak of infection by *cfr*-mediated linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76: 325-29.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 23rd informational supplement (M100-S23): 2013
4. Sader HS, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Activity analyses of staphylococcal isolates from pediatric, adult, and elderly patients: AWARE Ceftaroline Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Suppl 3):S181-86.
5. Poon H, Chang MH, Fung HB. Ceftaroline fosamil: a cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Ther* 2012; 34: 743-65.
6. Duplessis C, Crum-Cianflone NF. Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Med Rev Ther* 2011;3: a2466.
7. Saravolatz L, Pawlak J, Johnson L. *In vitro* activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3027-30.
8. Frampton JE. Ceftaroline fosamil: a review of its use in the treatment of complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Drugs* 2013; 73:1067-94.
9. Cercenado E, Morosini MI. Antimicrobial spectrum of ceftaroline. *In vitro* activity against methicillin-resistant *Staphylococci*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Suppl 2): 8-14.
10. Almirante B, Pericás JM, Miró JM. Role of ceftaroline fosamil in the treatment of bacteremia and infectious endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(Suppl 2):44-53.
11. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CY, et al. Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther* 2014; 36:1303-16.

## Carta al Director

Hanan Zarrif-Nabbali<sup>1</sup>  
Ana María  
Casamitjana-Ortega<sup>2</sup>  
Fernando Cañas-Hernández<sup>1</sup>

### Traqueobronquitis por *Elizabethkingia meningoseptica* en una paciente portadora de traqueostomía

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva (UMI), Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria. España.

Sr. Editor: *Elizabethkingia meningoseptica* es un bacilo gramnegativo no fermentador, causante de infecciones intrahospitalarias oportunistas. Su rápida y correcta identificación es importante debido a que la especie es generalmente resistente a múltiples antibióticos.

Describimos un caso de una mujer de 67 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial esencial, epilepsia, hipotiroidismo, asma y nefrectomizada por neoplasia renal. Ingresó en la unidad de medicina intensiva por status epiléptico que precisó sedación profunda con conexión a ventilación mecánica invasiva (VMI) (traqueostomía) y posterior coma barbitúrico por refractariedad. En este momento la analítica presentaba hemoglobina de 6,6 g/dl, hematíes de  $2,20 \times 10^3/\mu\text{l}$ , hematocrito de 20,1 %, leucocitos:  $15,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Durante su estancia presentó un episodio de neumonía asociada a ventilación mecánica por *Serratia marcescens*, tratado con cefepime y gentamicina. A las 72 horas del inicio de tratamiento, presentó un shock séptico con empeoramiento respiratorio (los hemocultivos y urocultivo fueron negativos), por lo que se cambió el tratamiento a meropenem, linezolid y anidulafungina. En el broncoaspirado (BAS) enviado a microbiología se aisló *Pseudomonas aeruginosa* que fue tratada con piperacilina-tazobactam. Al séptimo día, (mientras terminaba el tratamiento con piperacilina-tazobactam) presentó un episodio de traqueobronquitis (febrícula, leucocitosis y aumento de las secreciones, sin infiltrados en la radiografía pulmonar), por lo que se envió una nueva muestra de BAS para su cultivo. La muestra se sembró en los medios habituales de cultivo y se realizó la tinción de Gram donde se observaron bacilos gramnegativos.

A las 24 horas de incubación y en las placas de agar sangre y agar chocolate crecieron unas colonias grandes, lisas, no pigmentadas y brillantes con bordes uniformes, oxidasa y catalasa positivas. Los bacilos gramnegativos fueron identificados

mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF, Bruker) como *Elizabethkingia meningoseptica* y el estudio de sensibilidad se realizó por el sistema automatizado VITEK®2 (bioMérieux, France), por difusión en disco-placa y E-test (vancomicina y rifampicina). Con estos informes se empezó el tratamiento con vancomicina (vía intravenosa) y rifampicina (tres dosis IV y luego vía oral) y se procedió a aislamiento de contacto. La paciente evolucionó de forma satisfactoria y se realizaron dos BAS de control que fueron negativos.

La presencia en muestras clínicas de microorganismos del género *Chryseobacterium* spp. se asocia a colonización y no infección<sup>1</sup>, excepto en el caso de *Chryseobacterium meningosepticum*. Pertenece a la familia de *Flavobacteriaceae*. En 1980 se le dio el nombre de *Flavobacterium meningosepticum*; en 1994 se denominó *Chryseobacterium meningosepticum*<sup>2</sup> y recientemente *Elizabethkingia meningoseptica* (o meningosepticum). Recibe este nombre en honor a su descubridora Elisabeth O. King<sup>2</sup> en 1959. Es un bacilo gramnegativo no fermentador, aerobio, oxidasa y catalasa positiva, inmóvil, no forma esporas, indol positivo (a diferencia de la mayoría de los bacilos gramnegativos no fermentadores). Se caracteriza porque no crece o crece mal en agar MacConkey y las colonias pueden tener un pigmento amarillo. Está ampliamente distribuido en la naturaleza<sup>3</sup> y no forma parte de la microbiota humana, por lo que se considera un patógeno oportunista<sup>4</sup>. Estudios ambientales han revelado que el microorganismo sobrevive en los suministros de agua municipales tratadas con cloro, coloniza cuencas de fregadero y grifos, y estos lugares se han convertido en un reservorio potencial de infecciones en el ámbito hospitalario. Se ha documentado la colonización de los pacientes a través de dispositivos médicos contaminados con fluidos (respiradores, tubos de traqueostomía, tubos de intubación, humidificadores, incubadoras para los recién nacidos, jeringas, etc.), así como dispositivos implantados quirúrgicamente (contaminados) tales como catéteres intravasculares, prótesis de válvulas y reservorios. Se ha descrito como causa de meningitis en los niños prematuros y recién nacidos<sup>4</sup>. En adultos puede causar neumonía intrahospitalaria en pacientes sometidos a ventilación mecánica<sup>5</sup>, bacteriemia y meningitis postoperatoria asociadas a una enfermedad severa subyacente como neoplasia, neutropenia, anemia aplásica, diabetes o trasplante de órganos<sup>4,6</sup>.

Correspondencia:  
Hanan Zarrif-Nabbali  
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.  
Avda. Marítima del Sur, s/n. 35016. Las Palmas de Gran Canaria. España.  
Teléfono: 928441763  
Fax: 928441863  
E-mail: sarryzh\_2@hotmail.com

También causa endocarditis, infecciones oculares, infecciones abdominales y celulitis. La mayoría de los casos documentados en adultos incluyen brotes nosocomiales de neumonía (40%), seguida de sepsis (24%) y de meningitis (18%)<sup>6</sup>.

Es resistente a los antibióticos activos en bacterias gram-negativas, ya que posee dos clases de betalactamasas: beta-lactamasas de espectro extendido y metalobetalactamasas cromosómicas<sup>7</sup>. Por lo tanto, es capaz de hidrolizar la mayoría de los antibióticos betalactámicos limitando así su uso como alternativa terapéutica, incluidos los carbapenems. Es resistente a aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol<sup>7</sup>. Paradójicamente es sensible a los antibióticos con efecto sobre bacterias gram positivas como vancomicina y rifampicina y otros de amplio espectro como quinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, (TMP-SMZ) y tigeciclina<sup>8</sup>. De ahí que la elección del antimicrobiano apropiado para su tratamiento requiere del antibiograma.

Para su tratamiento se recomienda la combinación de vancomicina con rifampicina<sup>4</sup>. El uso continuo de vancomicina ha llevado a concentraciones mínimas inhibitorias elevadas (CMI, 16 mg/L), lo que ha obligado a buscar alternativas, como ciprofloxacino, minociclina, TMP-SMZ y rifampicina<sup>4</sup>. Varios artículos han documentado la sinergia de vancomicina y rifampicina y su utilización con éxito en el tratamiento de la meningitis neonatal causada por este microorganismo. En 1995, Tizer et al. describieron el caso de un lactante de un mes de edad con meningitis que fue tratado con vancomicina intravenosa en combinación con rifampicina. En 1998, M. Cecilia Di Pentima et al. describieron tres casos adicionales de tres bebés con meningitis que fueron tratados con éxito, dos con vancomicina intravenosa y rifampicina y el tercero con rifampicina intravenosa en combinación con TMP-SMZ<sup>9</sup>.

En conclusión, *E. meningoseptica* es un patógeno nosocomial oportunista y resistente a los antibióticos usados habitualmente frente a gramnegativos.<sup>10</sup> Es preciso una rápida identificación y estudio de sensibilidad antibiótica para un correcto manejo de las infecciones causadas por este microorganismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg JP, Burd EM. In: Mandell G, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2009; 237: 3022-23.
2. Schreckenberger P, Daneshvar M, Hollis D. Acinetobacter, Chryseobacterium, Moraxella, and other nonfermentative gram-negative rods. In Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington: ASM Press; 2007. p. 771-94.
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 185-242.
4. Lina ME, Sigifredo O. Bacteriemia por *Elizabethkingia meningoseptica* en paciente con leucemia linfoblástica aguda. Infectio 2010; 14: 227-231.
5. Weaver K, Jones RC, Albright R, Thomas Y, Zambrano CH, Costello M, et al. Acute emergence of *Elizabethkingia meningoseptica* infection among mechanically ventilated patients in a long-term acute care facility. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:54-8.
6. Lee SW, Tsai CA, Lee BJ. *Chryseobacterium meningosepticum* sepsis complicated with retroperitoneal hematoma and pleural effusion in a diabetic patient. J Med Barilla Assoc 2008; 71: 473-6.
7. Pereira GH, García Dde O, Abboud CS, Barbosa VL, Silva PS. Nosocomial infections caused by *Elizabethkingia meningoseptica*: an emergent pathogen. Braz J Infect Dis 2013; 17: 606-9.
8. Lin YT, Chan YJ, Chiu CH, et al. Tigecycline and colistin susceptibility of *Chryseobacterium meningosepticum* isolated from blood in Taiwan. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 100-1.
9. Di Pentima MC, Mason EO Jr, Kaplan SL. In vitro antibiotic synergy against *Flavobacterium meningosepticum*: implications for therapeutic options. Clin Infect Dis 1998; 26:1169-76.
10. González LJ, Vila AJ. Carbapenem Resistance In *Elizabethkingia meningoseptica* is mediated by Metallo-β-Lactamase BlaB. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:1686-92.

Berta Pino-Calm<sup>1</sup>  
Marc Vallè-Bernal<sup>2</sup>  
Magdalena Lara<sup>1</sup>  
Francisco Farrais-Expósito<sup>3</sup>  
Mónica Fernández del  
Castillo-Ascanio<sup>4</sup>

### Aneurisma micótico por *Salmonella enteritidis*: descripción de un caso

<sup>1</sup>Unidad de Microbiología y Parasitología. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

<sup>3</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

<sup>4</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Sr. Editor: los aneurismas micóticos representan entre un 1-1,8% de los aneurismas aórticos, asociados a una mortalidad quirúrgica de 15 a 40%<sup>1</sup>.

El 5% de las gastroenteritis por *Salmonella* no tifoidea desarrollan una bacteriemia y sólo el 10 % de estas bacteriemias presentan infecciones vasculares<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 64 años que acudió a nuestro centro presentando dolor abdominal, fiebre intermitente y náuseas de un mes de evolución. Como antecedentes cabe destacar: obesidad grado II, hipertensión arterial, diabética no insulinodependiente y ex-fumadora. La analítica de rutina al ingreso mostró leucocitosis 17.100/mm<sup>3</sup> con desviación a la izquierda y 8% de cayados, junto con PCR de 21,71 mg/dl. Se procedió a la extracción de hemocultivos para descartar un posible origen infeccioso, y el mismo día del ingreso se realizó una ecografía y una tomografía computerizada (TC) de abdomen tras administración de contraste yodado intravenoso. En éste los hallazgos se centraron en el margen lateral derecho de la aorta abdominal infrarrenal, donde se identificó pseudoaneurisma sacular de 37 x 37 x 28 mm, en relación con úlcera penetrante, con presencia de adenopatías reactivas de pequeño tamaño en vecindad y marcados cambios inflamatorios de la zona perilesional y grasa circundante, por lo que se sospechó origen infeccioso (figura 1).

Durante el ingreso la paciente presentó cuadro de abdomen agudo, con empeoramiento clínico y analítico, por lo que se realiza TC urgente que objetiva progresión aneurismática con sospecha de rotura parcialmente contenida (figura 2). Ante los hallazgos se decide intervención quirúrgica urgente, excluyéndose el aneurisma de aorta abdominal mediante un bypass aorto-bifemoral con prótesis de polietileno recubierta (Dacron® plata). En la intervención se extraen tejidos del aneurisma y sus áreas circundantes, que se mandan al Servicio de Microbiología para cultivo. Tanto los hemocultivos al ingreso como los culti-

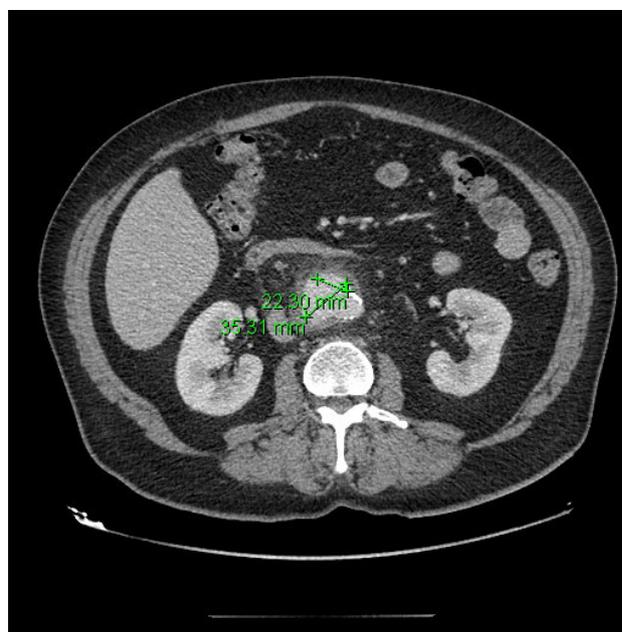


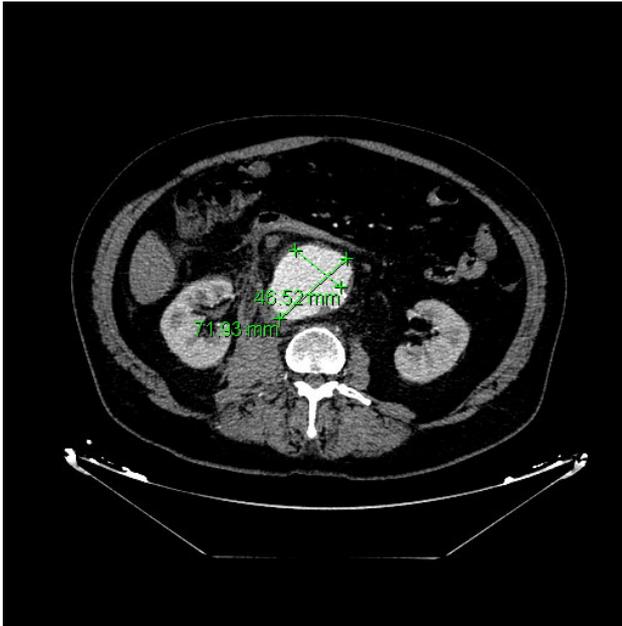
Figura 1 Pseudoaneurisma sacular de aorta abdominal infrarrenal. Imagen al ingreso

vos de quirófano fueron positivos para *Salmonella enteritidis*.

El punto más polémico lo constituye el tratamiento: se asume que debe abordarse por dos frentes, siendo fundamental la parte quirúrgica y a través de antibioterapia endovenosa<sup>3</sup>. En nuestro caso se inició tratamiento empírico con vancomicina, metronidazol y meropenem intravenosos, y una vez conocido el resultado de los cultivos se ajustó el tratamiento y se pautó ceftazidima en monoterapia. Se añadió fluconazol por Candida Score con valor de 3 y, a su alta hospitalaria, de forma ambulatoria se le pautó trimetoprim/sulfametoxazol 400/80 mg al día.

A los 4 meses de la intervención se realiza TC de control donde se objetiva prótesis aorto-bifemoral permeable con eje ilíaco izquierdo nativo parcialmente repermeabilizado de manera retrógrada.

Correspondencia:  
Berta Pino Calm  
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.  
Ctra. del Rosario, 145, 38010  
Santa Cruz de Tenerife. España  
Tfno.: 922 602 239 o 922 602 169  
E-mail: bpinoalm@gmail.com



**Figura 2** | Progresión aneurismática con sospecha de rotura contenida.

A la baja incidencia de los aneurismas micóticos, se le une una clínica muy inespecífica, lo que hace necesaria una alta sospecha para su diagnóstico. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización del aneurisma siendo los signos y síntomas más frecuentes: dolor, fiebre y presencia de masa pulsátil. El diagnóstico se confirma con técnicas de imagen, siendo la TC con contraste endovenoso la más útil, y el aislamiento microbiológico, tanto en los tejidos resecados como en los hemocultivos (positivos hasta en un 85% de los casos<sup>3</sup> en bacteriemias por *Salmonella*).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez C, Valencia A, Jaramillo C, Correa JR. Aneurisma aórtico bacteriano por *Salmonella* spp. Rev Colomb Cir 2011;26:214-21.
2. Hussain M, Roche-Nagle G. Infected pseudoaneurysm of the superficial femoral artery in a patient with *Salmonella enteritidis* bacteremia. Can J Infect Dis Med Microbiol 2013;24:e24-5.
3. Baker A, Ngiu CS, Mohamad Sais MS, Periyasamy P. *Salmonella* related mycotic aneurysm with psoas and paraortic abscess treated conservatively. Ann Acad Med Singapore 2011;40:467-8.

## Carta al Director

Oriol Martín-Pujol<sup>1</sup>  
Margarita Bolaños-Rivero<sup>1</sup>  
Manuel Ángel González-  
Fernández<sup>2</sup>  
Antonio Manuel Martín-  
Sánchez<sup>1</sup>

### Meningitis bacteriana por *Streptococcus pyogenes*

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria. España.

<sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria. España.

Sr. Editor: *Streptococcus pyogenes*, estreptococo del grupo A (SGA), es el responsable de diversas manifestaciones clínicas, tales como infecciones de piel y tejidos blandos, faringitis, bacteriemia, celulitis, fiebre puerperal, meningitis, neumonía y fascitis necrotizante. La enfermedad invasiva tiene una alta tasa de mortalidad (19%) y el desarrollo del síndrome del shock tóxico estreptocócico (SSTE) incrementa esta tasa hasta un 44%<sup>1</sup>. La meningitis ocurre en un 2% de los pacientes con infección sistémica por SGA y supone del 0,2-1% de todos los casos de meningitis. En una revisión de meningitis por SGA la mortalidad fue del 27% y un 43% de los supervivientes sufrieron secuelas neurológicas<sup>2</sup>. Presentamos un caso de meningitis por SGA en una mujer de 27 años que acude a urgencias por presentar cefalea intensa de 48 horas de evolución acompañada de vómitos en escopetazo y somnolencia durante las últimas 24 horas. A su llegada al hospital, se encuentra afebril y con un nivel de consciencia correspondiente a Glasgow 10. Entre sus antecedentes, refiere una otitis media aguda derecha desde hace 15 días en tratamiento con ciprofloxacino (500mg/12h). En la analítica destaca una leucocitosis con desviación a la izquierda (27.000 leucocitos, 93% neutrófilos), y alteración en la coagulación (Índice de Quick 66%, INR 1,37, Dímero D >10000). En el TAC craneal se evidencia un edema cerebral generalizado con ocupación del oído medio y mastoides derechos (compatible con otomastoiditis aguda). Se realiza una punción lumbar donde se obtiene un LCR turbio, con 3.457 leucocitos, 88,1% polimorfonucleares, glucosa <1mg/dL y proteínas 1486mg/dL. En la tinción de Gram se observan cocos grampositivos dispuestos en cadenas. No se extrajeron hemocultivos.

En un intervalo de una hora se incrementa el deterioro del nivel de consciencia y sufre una parada respiratoria, por lo cual se le practica una intubación orotraqueal y se conecta a ventilación mecánica. Se le administra manitol al 10%, dexame-

tasona 4 mg, amikacina 2g IV y ceftriaxona 2g IV e ingresa en UMI, donde llega hemodinámicamente inestable con taquicardia (136 lpm) e hipotensión severas (75/40mmHg). La paciente se encuentra en coma (Glasgow 3), con pupilas midriáticas y arreactivas. Tras la realización de un Doppler se observa un patrón compatible con muerte encefálica.

En el cultivo del LCR se aíslan colonias grandes de estreptococos beta hemolíticos que bioquímicamente y mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF, Bruker) se identifican como *S. pyogenes*. El antibiograma se realiza mediante E-test en placa de Mueller-Hinton sangre a penicilina, cefotaxima y levofloxacino, mostrando sensibilidad a todos los anteriores. Asimismo se realiza la sensibilidad en disco-placa a eritromicina y clindamicina, siendo sensibles y resistente a cotrimoxazol. A la paciente se le realiza la necropsia y se envía un trombo aislado en el seno cavernoso desde donde se aísla el mismo microorganismo. La cepa fue enviada al Centro Nacional de Microbiología para su caracterización. Los resultados indicaron la presencia del gen *emm1* y genes *spe A, B, C, F, G, J* y *Z*.

El mecanismo patogénico implicado con mayor frecuencia en la meningitis por SGA es la extensión a partir de foco contiguo. En el 78% de los casos, los pacientes presentaban factores predisponentes como otitis media aguda (OMA) en un 43%, otitis media crónica en un 10% y sinusitis en un 8%<sup>2</sup>. El SGA sólo causa el 3,1% de las OMA. No obstante, puede ocasionar complicaciones como meningitis, absceso cerebral o trombosis de los senos venosos intracraneales debido a la extensión de la infección por la lamina cribiforme del etmoides o vía hueso mastoides<sup>3,4</sup>.

Se han descrito diversos factores de virulencia de SGA, como la familia de proteínas tipo M, la cápsula de ácido hialurónico y las proteínas de unión a fibronectina que, contribuyen a la adhesión, colonización e invasión de la piel y mucosas. Específicamente, la proteína M evita la fagocitosis mediante su unión a factores del sistema complemento<sup>5</sup>. Esta proteína es codificada por el gen *emm*. De las más de 100 variantes del gen, *emm1* es el más prevalente (19%), seguido de *emm28* (12%) y *emm3* (10%). Cepas con genes tipo *emm1* y *emm3*, están involucradas con mayor frecuencia en infecciones severas y se asocian a una mayor mortalidad<sup>6</sup>. Además, se han descrito

Correspondencia:  
Margarita Bolaños-Rivero  
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.  
Avda. Marítima del sur, s/n. 35016 Gran Canaria. España.  
Teléfono: 928441750.  
Fax: 928441861  
E-mail: mbolriv@gobiernodecanarias.org

asociaciones entre la presencia de genes *emm* específicos y la presencia concomitante de genes *SpeA*, *SpeC*, *smeZ* y *ssa7*. Estos últimos codifican las toxinas pirogénicas estreptocócicas, consideradas como superantígenos por su gran capacidad inmunoestimuladora. Por esa razón, se cree que están asociadas al SSTE<sup>8</sup>. Se define el SSTE como un estado de hipotensión acompañado de fallo multiorgánico indicado por dos de los signos siguientes: disfunción renal, coagulopatía, afectación hepática, síndrome de distrés respiratorio del adulto, rash generalizado y necrosis de tejidos blandos<sup>9</sup>. En nuestro caso, la hipotensión marcada junto a los indicios de coagulopatía y la parada respiratoria atribuible al síndrome de distrés respiratorio del adulto pueden ser signos sugestivos de que la paciente padeciera SSTE. En estos casos, hay que iniciar un tratamiento con altas dosis de penicilina, ya que todos los aislados de SGA son sensibles, en combinación con clindamicina, debido a su efecto supresor de exotoxina y proteína M. Ésta combinación ha demostrado ser eficaz y no se han hallado efectos antagonistas<sup>10</sup>.

Debemos tener en cuenta que ante un paciente con OMA, se debe instaurar un tratamiento empírico eficaz para los agentes etiológicos más comunes (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*) y si, en un periodo de 48 a 72 horas, no se observa mejoría, es preciso valorar la realización de drenaje del líquido de efusión de oído medio mediante timpanocentesis y su cultivo para determinar el agente etiológico y su sensibilidad antimicrobiana. De esta forma, se pueden prevenir posibles complicaciones de la OMA que, aunque muy inusuales, pueden poner en peligro la vida del paciente.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer la caracterización de la cepa al Centro Nacional de Microbiología, Instituto Carlos III en Majadahonda, Madrid.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008; 46:2359-67.
2. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Sela S, Vermeulen M, Dankert J. Group A streptococcal meningitis in adults: report of 41 cases and review of literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34:32-6.
3. Bisno AL, Stevens DL, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2009; p. 2597-614.
4. Klein JO. Otitis externa, Otitis Media y Mastoiditis. In: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2009; p. 837-43.
5. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:191-200.
6. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, Siljander T, Strakova L, Tanna A, et al. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2009; 47:1155-65.
7. Montes M, Ardanuy C, Tamayo E, Domènech A, Liñares J. Epidemiological and molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* isolates causing invasive disease in Spain (1998-2009): comparison with non-invasive isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:1295-302.
8. Stevens DL. Streptococcal Shock Syndrome: Spectrum of Disease, Pathogenesis, New Concepts in Treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 69-78.
9. Aziz RK, Kotb M. Rise and Persistence of Global M1T1 clone of *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1511-7.
10. Stevens DL, Madaras-Kelly KJ, Richards DM. In vitro antimicrobial effects of various combinations of penicillin and clindamycin against four strains of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1266-8.

## Carta al Director

Jordi Reina<sup>1</sup>  
Juan Carlos de Carlos<sup>2</sup>  
Antonio Iñigo<sup>1</sup>

### Detección del virus respiratorio sincitial en la conjuntiva de un niño con bronquiolitis causada por este virus

<sup>1</sup>Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

<sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Sr. Editor: el virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente etiológico de las infecciones respiratorias agudas que se presentan en la población lactante durante la época invernal<sup>1,2</sup>. Aunque su presentación clínica más frecuente es la bronquiolitis, este virus puede detectarse en la mayoría de las patologías respiratorias del tracto inferior y superior (faringitis, otitis media y conjuntivitis)<sup>1-3</sup>.

Aunque el parénquima pulmonar es el principal órgano infectado por el VRS, apenas se conoce el verdadero tropismo celular o el receptor al que se une el virus<sup>4</sup>. Los estudios experimentales han demostrado su capacidad para infectar otros territorios respiratorios como las fosas nasales y el saco conjuntival<sup>5,6</sup>.

La detección del VRS en el territorio ocular es muy poco frecuente, en parte debido a que no se investiga habitualmente en esta zona y en parte por la escasa sintomatología asociada a su presencia en este territorio (secreción, epífora, ojo rojo)<sup>1,2</sup>. Recientemente hemos tenido la oportunidad de detectar la presencia del VRS en la secreción conjuntival de un neonato, y nos ha parecido interesante su presentación.

Se trata de un niño de 1 mes de edad que acude a urgencias por un cuadro catarral febril asociado a dificultad respiratoria. Ingresó para tratamiento inicial con salbutamol y suero hipertónico nebulizados con escasa respuesta, precisando de oxigenoterapia en gafas nasal. Al segundo día del ingreso se cambia el tratamiento a adrenalina nebulizada, también con escasa respuesta. A las 48 horas el niño presentó mejoría clínica, con un regular estado general, taquipnea y distres respiratorio moderado. Se le mantuvo con salbutamol nebulizado con lo que disminuyó el tiraje y la taquipnea. La radiografía de tórax mostró una buena expansión pulmonar, infiltrado peribronquial bilateral e imagen de mínima atelectasia en el lóbulo superior derecho. Se tomó un aspirado nasofaríngeo y una muestra conjuntival, por la presencia de secreción conjuntival,

para estudio microbiológico. La detección antigénica frente al VRS fue positiva en la muestra respiratoria, así como la detección genómica de este virus en la misma muestra y en la secreción conjuntival mediante una RT-PCR (Anyplex RV16; Seegen, Korea). Los cultivos bacteriológicos de ambas muestras sólo presentaron la presencia de flora mixta bacteriana de la zona.

En este paciente la principal patología clínica fue la afectación parenquimatosa pulmonar por el VRS, sin embargo la detección de este mismo virus en la secreción conjuntival hace pensar que su presencia haya sido secundaria a la infección respiratoria (autoinoculación) o previa a la misma. No podemos afirmar que el VRS estuviera desarrollando un proceso inflamatorio activo a nivel conjuntival (conjuntivitis), ya que la única manifestación era una secreción ocular anormal.

En un estudio de Hall et al.<sup>5</sup> demostraron que la instilación de una suspensión de VRS en la boca, nariz y ojo, sólo comportaba infección pulmonar y sintomatología clínica en aquellos cuya vía de penetración era la nariz y el ojo. Así se comprobó que el VRS no sólo se replicaba en el saco conjuntival, sino que además emigraba al parénquima pulmonar donde producía una enfermedad respiratoria indistinguible de la adquirida por vía orofaríngea. El VRS debe ser, pues, considerado como un patógeno ocular, además de respiratorio, e implicarlo como agente causante de conjuntivitis aguda vírica. Aceptando que una de las rutas infectivas del VRS sea la ocular, la llegada del mismo al parénquima pulmonar se realizaría a través de la vía lacrimonasal y los conductos nasolacrimales, que desembocarían en la orofaringe, tráquea y finalmente el tejido pulmonar<sup>4,7</sup>.

Se ha implicado al VRS en un porcentaje significativo de las conjuntivitis alergias, así el 23% de las células conjuntivales de estos pacientes pueden presentar el VRS, comparadas con un grupo control (5%)<sup>6</sup>. Un estudio experimental ha demostrado que el VRS desarrolla patología inflamatoria en el saco conjuntival. En este territorio el virus induce y activa gran cantidad de citoquinas oculares (TNF, IL-6, NF-κB) que comportan un proceso inflamatorio activo<sup>8,9</sup>.

La detección del VRS en las secreciones conjuntivales apenas se ha descrito, salvo en estudios experimentales, en pacientes con bronquiolitis por este virus. Es posible que no se investigue su presencia de una forma rutinaria, pero quizás

Correspondencia:  
Jordi Reina, Unidad de Virología, Hospital Universitario Son Espases.  
Carretera Valldemossa s/n, 07010 Palma de Mallorca, España.  
E-mail: jorge.reina@ssib.es

debería hacerse en aquellos pacientes con patología pulmonar activa y signos de afectación conjuntival. La presencia del VRS en este territorio es importante a la hora de aplicar medidas de prevención y control para evitar la diseminación y difusión de este virus entre los pacientes ingresados en una unidad crítica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grenough A. Respiratory syncytial virus infection: clinical features, management and prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:214-17.
2. Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S6-S12.
3. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:74-98.
4. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013; 77:144-56.
5. Hall CB, Douglas RG, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 1981; 33:779-83.
6. Fujishima H, Okamoto Y, Saito L, Tsubota K. Respiratory syncytial virus and allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:663-7.
7. Bitko V, Musiyenko A, Barik S. Viral infection of the lungs through the eye. *J Virol* 2007; 783-90.
8. Bitko V, Garmon NE, Cao T, Estrada B, Oakes JE, Lausch RN et al. Activation of cytokines and NF-kappa B in corneal epithelial cells infected by respiratory syncytial virus: potential relevance in ocular inflammation and respiratory infection. *BMC Microbiology* 2004;4:28.
9. Tripp RA, Oshansky C, Alvarez R. Cytokines and respiratory syncytial virus infection. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:147-9.



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

