

A large, stylized white letter 'Q' with a thick outline, positioned at the top left of the cover. The background of the entire cover is a textured, abstract pattern of brown and green, overlaid with numerous small, brown, pill-shaped objects scattered across the surface.

REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 29

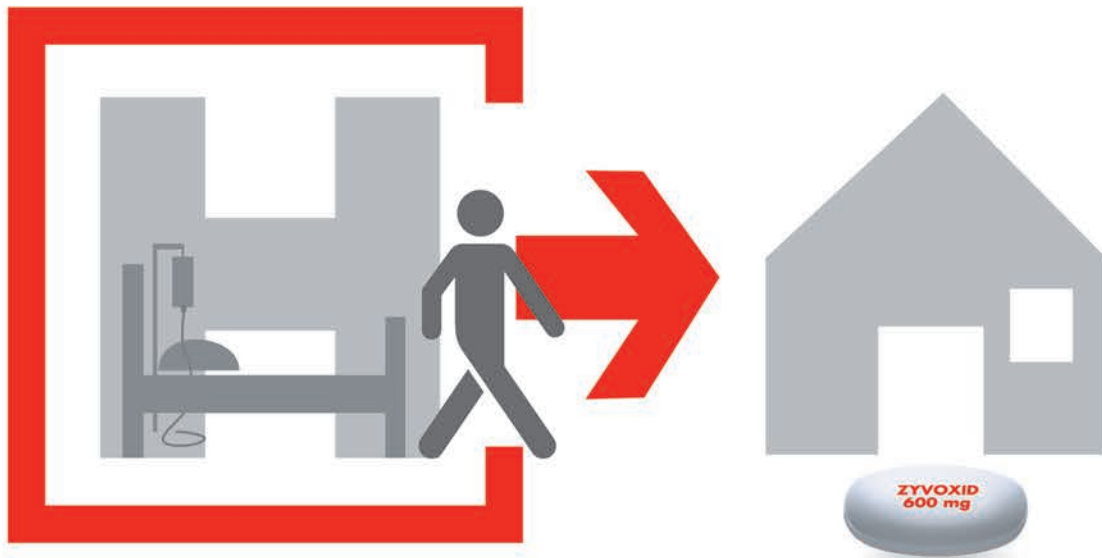
Número 2

Abril 2016

Páginas: 55-112



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia



La libertad de la terapia secuencial

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

IV/Oral
ZYVOXID[®]
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

IV/Oral

ZYVOXID®

(linezolid)

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

Comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 600 mg de linezolid. *Granulado para suspensión oral:* Cada 5 ml contienen 100 mg de linezolid, tras su reconstitución con 123 ml de agua. *Solución para perfusión:* Cada ml contiene 2 mg de linezolid. Cada bolsa de perfusión de 300 ml contiene 600 mg de linezolid. Para consultar la lista de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** *Comprimidos recubiertos con película:* Comprimidos blancos, ovales con "ZYVOXID 600 mg" impreso en una cara. *Granulado para suspensión oral:* Granulado blanco o amarillo pálido con sabor a naranja. *Polvero para solución para perfusión:* Solución para perfusión. Solución isotónica, transparente, de incolora a amarilla. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Neumonía nosocomial. Neumonía adquirida en la comunidad. Zyvoxid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Para determinar si Zyvoxid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias grampositivas a los antibióticos. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos gramnegativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos gramnegativos. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Zyvoxid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a este antibiótico. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza de co-infección por microorganismos gramnegativos, si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos. El tratamiento con linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas. **Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. Posología y forma de administración:** Para iniciar el tratamiento con Zyvoxid se puede utilizar tanto la solución para perfusión como los comprimidos recubiertos con película o la suspensión oral. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requiere ajuste de dosis, ya que la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100%. **Duración y dosificación recomendada para el tratamiento en adultos:** La duración del tratamiento depende del microorganismo, del lugar de la infección, de la gravedad y de la respuesta clínica del paciente. Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento que se indican a continuación reflejan las utilizadas en los ensayos clínicos. Para algunos tipos de infección, puede ser conveniente prescribir tratamientos más cortos, aunque esto no se ha evaluado en ensayos clínicos. La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las infecciones asociadas a bacteriemia no requieren aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento. Las dosis recomendadas son idénticas para la solución para perfusión, los comprimidos y el granulado para suspensión oral y son las siguientes: (ver tabla) **Niños:** Los datos de seguridad y de eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años edad) son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis. Por consiguiente, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos. **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, $Cl_{cr} < 30$ ml/min):** No se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes. Ya que se desconoce la relevancia clínica que tiene la exposición de estos pacientes a concentraciones altas (hasta 10 veces) de los dos metabolitos principales de linezolid, este medicamento se utilizará con especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave y se administrará únicamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo. Dado que aproximadamente un 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, linezolid se administrará después de la diálisis en los pacientes que reciben dicho tratamiento. Los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por la hemodiálisis, pero las concentraciones de sus metabolitos son considerablemente más elevadas tras la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada. Por tanto, linezolid se utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Hasta el momento, no hay experiencia en la administración de linezolid con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (diferentes de la hemodiálisis). **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, debido a que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, se recomienda utilizar linezolid solamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Forma de administración:** La dosis recomendada de linezolid se debe administrar por vía intravenosa u oral dos veces al día. **Vía de administración oral:** Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimentos. La suspensión oral puede tomarse con o sin alimentos. 30 ml de suspensión 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 carnoide, tirotoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoefectivas, estado confusional agudo. - Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₂, de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p.ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p.ej. dopamina, dóbutamina), petidina o buspirona. Los datos de los estudios en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento (Embarazo y lactancia). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid sobre el riesgo de inhibición de la MAO en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible una estrecha observación y monitorización del paciente (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La suspensión oral reconstituida contiene una fuente de fenilalanina (aspartamo) equivalente a 20 mg por cada 5 ml de suspensión. Por tanto, esta formulación puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria. La suspensión contiene también sacarosa, manitol y 1,7 mg/ml de sodio. Por tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. La suspensión oral contiene manitol, lo que puede tener un ligero efecto laxante. La suspensión oral contiene 8,5 mg de sodio por cada 5 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; que reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o afecte de forma adversa el recuento o la función plaquetaria; que presenten insuficiencia renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Linezolid debe administrarse únicamente a aquellos pacientes en los que se pueda realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas. Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave debe interrumpirse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implantar las medidas terapéuticas apropiadas. Se recomienda además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal. En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante períodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con mayor frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado durante la experiencia post-comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron linezolid durante más de 28 días. Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de acidosis metabólica (incluyendo náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación mientras están siendo tratados con linezolid deben recibir atención médica inmediata. En un estudio abierto en pacientes graves con infecciones vasculares relacionadas con catéter se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por grampositivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos grampositivos (odds ratio 0,96; IC 95%: 0,58-1,59), pero fue significativamente superior ($p = 0,0162$) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro microorganismo o en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; IC 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el brazo de linezolid, hubo más pacientes que adquirieron infecciones por microorganismos gramnegativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo gramnegativos y por infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos gramnegativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles (ver Indicaciones terapéuticas). En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos gramnegativos. Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decubito, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, se posee una experiencia limitada de la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías. Linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, únicamente si el beneficio esperado se considera superior al posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Posología y forma de administración). Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibacterianos, incluyendo linezolid. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de cualquier antibacteriano. Si se sospecha o confirma una colitis asociada al antibiótico, puede estar justificado interrumpir el linezolid y se deben tomar las medidas oportunas. No se han evaluado en ensayos clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal. Ocasionalmente, el uso de antibióticos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presentan candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid cuando se administra más de 28 días. Se han notificado casos de neuropatía óptica y periférica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con Zyvoxid; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante períodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días. Se debe advertir a todos los pacientes que comuniquen síntomas de alteración visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En tales casos, se recomienda evaluar la función visual lo antes posible y debe consultarse al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser monitorizada regularmente, en cualquier paciente tratado con Zyvoxid por un período superior a los 28 días recomendados. La continuación del tratamiento con Zyvoxid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, debe ser valorada frente a los posibles riesgos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. En la mayoría de estos casos, se notificó un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas. Se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones. En los estudios realizados en ratas adultas macho con niveles de exposición a linezolid similares a los esperados en humanos, se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente (ver Contraindicaciones). Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloreto de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloreto de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14-18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8-11 mmHg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que si se administra linezolid con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada. En voluntarios sanos, se estudió el potencial de interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano. Se administraron dos dosis de 20 mg de dextrometorfano con una diferencia de 4 horas, con o sin linezolid. En los sujetos sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano no se observaron efectos del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, hiperreflexia). Durante la experiencia postcomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos. Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con inhibidores de la recaptación de la serotonina, (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas). No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que

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

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

de fugas, no debe utilizarse porque puede haber perdido la esterilidad. La solución se inspeccionará visualmente antes de su uso y sólo deben utilizarse las soluciones transparentes y libres de partículas. No utilizar estas bolsas en conexiones seriadas. Desechar toda la solución sobrante. No volver a utilizar bolsas usadas. Zyvoxid solución para perfusión es compatible con las soluciones siguientes: glucosa al 5% para perfusión intravenosa, cloruro sódico al 0,9% para perfusión intravenosa, solución Ringer lactato para inyección (solución de Hartmann). **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas, Madrid, España. **NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Zyvoxid 2 mg/ml Solución para perfusión. Nº de autorización de comercialización: 64.106; Zyvoxid 100 mg/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 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 2016
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)

P. Escribano (Madrid)
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)
P. Llinares (La Coruña)
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 29
Número 2
Abril 2016

Revisión	Estado actual de los programas de tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso 55 Francisco Javier Candel, Agustín Julián-Jiménez, Juan González-Del Castillo
Originales	Eficacia de piperacilina-tazobactam y cefoperazona-sulbactam en el tratamiento de pacientes con neutropenia febril 69 Aynur Aynioglu, Birsen Mutlu, Abdullah Hacihanefioglu
	Conocimientos y aptitudes del personal sanitario frente a sospecha de caso de enfermedad por el virus del Ébola 76 Francisco J. Gómez-Romero, J. Manuel Gómez-García, Mercedes Arencibia-Jiménez, José Antonio Delgado-de los Reyes, Ruth Sarmiento-Sempere, Isidro García-Abad, Ramón Vicedo-Cano, Gerardo Pérez-Torregrosa, Juan Francisco Navarro-Gracia
	Vigilancia de la sensibilidad a antimicrobianos de <i>Escherichia coli</i> productor de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia 86 Mercedes Treviño, Isabel Losada, Begoña Fernández-Pérez, Amparo Coira, María F. Peña-Rodríguez, Xurxo Hervada y Grupo de Estudio de la SOGAMIC para el estudio de resistencias en Galicia
	Cambios en la epidemiología de las gastroenteritis causadas por <i>Salmonella</i> durante 2005-2014 en Salamanca, España 91 Olaia Cores-Calvo, Luis Félix Valero-Juan, Enrique García-Sánchez, José Elías García-Sánchez, María Inmaculada García-García
Original breve	Desarrollo de una aplicación web para el registro de agentes etiológicos bacterianos y su sensibilidad a los antibióticos para mejorar el tratamiento de infecciones del tracto urinario y monitorización de las resistencias 99 Francisco Gómez-Palomo, Antonio Sorlózano-Puerto, Consuelo Miranda-Casas, José María Rodríguez-Rodríguez, José María Navarro-Mari, José Gutiérrez-Fernández
Cartas al Director	Bicitopenia secundaria a infección por parvovirus B19 en un octogenario. Presentación de un caso 105 Teodorikez Jiménez-Rodríguez, David Romero-Pérez, Mariano Andreu, José Manuel Ramos-Rincón
	Tratamiento secuencial con claritromicina y linezolid de la infección por estafilococos coagulasa-negativos de un desfibrilador automático implantable 107 Emilio Guirao-Arrabal, Laura León-Ruiz, María José Pérez-Sola, Pedro Luis Carrillo-Alascio
	Rotura esplénica como complicación de una tuberculosis miliar 109 Laia Arbonés, Josep-Anton Capdevila, Maria de les Neus Ruiz, Silvia Carrion
	Identificación rápida de <i>Mycobacterium abscessus</i> en pacientes con fibrosis quística 111 Alexandra Martín-Ramírez, Rosa María Girón-Moreno, Diego Domingo-García, Teresa Alarcón-Cavero

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 29
Number 2
April 2016

Review	Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view 55 Francisco Javier Candel, Agustín Julián-Jiménez, Juan González-Del Castillo
Originals	A comparison of the efficacy of piperacillin-tazobactam and cefoperazone-sulbactam therapies in the empirical treatment of patients with febrile neutropenia 69 Aynur Aynioglu, Birsen Mutlu, Abdullah Hacihanefioglu
	Knowledge and attitudes of healthcare workers towards a suspect case of Ebola virus disease 76 Francisco J. Gómez-Romero, J. Manuel Gómez-García, Mercedes Arencibia-Jiménez, José Antonio Delgado-de los Reyes, Ruth Sarmiento-Sempere, Isidro García-Abad, Ramón Vicedo-Cano, Gerardo Pérez-Torregrosa, Juan Francisco Navarro-Gracia
	Surveillance of antimicrobial susceptibility of <i>Escherichia coli</i> producing urinary tract infections in Galicia (Spain) 86 Mercedes Treviño, Isabel Losada, Begoña Fernández-Pérez, Amparo Coira, María F. Peña-Rodríguez, Xurxo Hervada y Grupo de Estudio de la SOGAMIC para el estudio de resistencias en Galicia
	Changes in the epidemiology of gastroenteritis caused by <i>Salmonella</i> during 2005-2014 in Salamanca, Spain 91 Olaiá Cores-Calvo, Luis Félix Valero-Juan, Enrique García-Sánchez, José Elías García-Sánchez, María Inmaculada García-García
Brief Reports	Development of a web application for recording bacterial etiologic agents and their antimicrobial susceptibility to improve the treatment of urinary tract infections and monitor resistance to antibiotics 99 Francisco Gómez-Palomo, Antonio Sorlózano-Puerto, Consuelo Miranda-Casas, José María Rodríguez-Rodríguez, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández
Letters to the editor	Bicytopenia due to parvovirus b19 infection in octogenarian: a case report 105 Teodorikez Jiménez-Rodríguez, David Romero-Pérez, Mariano Andreu, José Manuel Ramos-Rincón
	Clarithromycin plus linezolid as a sequential therapy for implantable-cardioverter-defibrillator infection caused by coagulase-negative <i>staphylococci</i> 107 Emilio Guirao-Arrabal, Laura León-Ruiz, María José Pérez-Sola, Pedro Luís Carrillo-Alascio
	Spontaneous splenic rupture as a complication of extrapulmonary tuberculosis 109 Laia Arbonés, Josep-Anton Capdevila, María de les Neus Ruiz, Silvia Carrion
	Rapid identification of <i>Mycobacterium abscessus</i> in cystic fibrosis patients 111 Alexandra Martín-Ramirez, Rosa María Girón-Moreno, Diego Domingo-García, Teresa Alarcón-Cavero

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



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

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

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

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

Bibliografía: 1. Espinel-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; 49 (4): 13331-1336. 8. Cornely OA, et al. Expert Opin Drug Saf 2011; 10: 171-83. 9. Ficha técnica Mycamine®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_Es/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/00734/WC500031075.pdf. 10. Ficha técnica Cancidas®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_Es/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/00379/WC500021033.pdf. 11. Ficha técnica Ecalta®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_Es/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf.

*p < 0,0001

MYCANUN520614. Fecha de elaboración: Marzo 2016

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

El tratamiento con micalfungina se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (incremento de

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

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

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 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen ≤ 40 kg.

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*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

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 4 mg/kg/día en pacientes que pesen ≤ 40 kg.

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

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. **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 anhídrido (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). Aunque 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.** 12/2015. **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		

Review

Francisco Javier Candel¹,
Agustín Julián-Jiménez²
Juan González-Del Castillo³

Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view

¹Department of Clinical Microbiology. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense, Madrid, Spain.

²Emergency Department. Complejo Hospitalario de Toledo, Spain.

³Emergency Department. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

ABSTRACT

Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) programs are a current and widely spread trend in clinical practice because of it's a cost-effective option, it's associated with a greater comfort for the patient, a lower risk of nosocomial complications and an important cost saving for the health care system. OPAT is used for treating a wide range of infections, including skin and soft tissue infections, osteoarticular infections, bacteraemia, endocarditis and complex intra-abdominal and urinary tract infections, even in presence of multiresistant microorganisms. Correct choice of antimicrobial agent and adequate patient selection are crucial for reaching therapeutic success and avoiding readmissions, treatment prolongation or treatment-related toxicity. The optimal antimicrobial for OPAT must be highly effective, have a long half-life and an adequate spectrum of action. Ceftriaxone and teicoplanin are currently the most prescribed antibiotics for OPAT, though daptomycin and ertapenem are also on the rise, due to their high efficiency, safety and wide spectrum of action. Antibiotics that are stable at room temperature can be administered through a continuous perfusion, though self-administration is preferable although it requires training of the patient or the caregiver. Factors that are most frequently associated with OPAT failure include advanced age, recent hospitalization and isolation of multiresistant microorganisms.

Key words: Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT), benefits, indications, antimicrobial strategies, treatment failure.

Situación actual del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso: una visión práctica

RESUMEN

Los programas de tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) son una tendencia actual ampliamente extendida en la práctica clínica habitual, puesto que son coste-efectivas, se asocian a mayor comodidad para el paciente, conducen a evitar el riesgo de las complicaciones derivadas del ingreso hospitalario y producen importantes ahorros para el sistema sanitario. El TADE se usa para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones, incluidas las de piel y tejidos blandos, osteoarticulares, bacteriemia, endocarditis, intra-abdominales y urinarias complicadas e incluso puede utilizarse en infecciones por microorganismos multirresistentes. La selección adecuada, tanto del antibiótico como del paciente candidato, es crucial para alcanzar el éxito terapéutico y evitar reingresos hospitalarios, tratamientos prolongados y toxicidad relacionada con éstos. El antimicrobiano óptimo debe ser potente, tener una vida media prolongada y un adecuado espectro de acción. La ceftriaxona y la teicoplanina son actualmente los antimicrobianos más habitualmente prescritos para el TADE, incrementándose recientemente la utilización tanto de daptomicina como de ertapenem debido a su alta eficacia, seguridad y amplio espectro de acción. Los antibióticos que son estables a temperatura ambiente pueden administrarse a través de perfusión continua. No obstante, la auto-administración es preferible aunque requiere el entrenamiento del paciente o del cuidador. Los factores que se asocian con mayor frecuencia a un fracaso del TADE incluyen la edad avanzada, la hospitalización reciente y el aislamiento de microorganismos multirresistentes.

Palabras clave: tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE), beneficios, indicaciones, estrategias de tratamiento, fallo terapéutico.

Correspondence:
Francisco Javier Candel González
Department of Clinical Microbiology,
Hospital Clínico San Carlos,
Avda Dr. Martín Lagos w/n, 28040. Madrid, Spain.
E-mail: fj.candel@gmail.com

INTRODUCTION

According to the definition proposed by Alan Tice et al., the term OPAT refers to the "provision of parenteral antimicrobial therapy in at least 2 doses on different days without intervening hospitalization", where "parenteral" encompasses intravenous, subcutaneous and intramuscular routes of administration¹. Seriously ill patients and infections caused by multiresistant pathogens require continuous monitoring of the patient and of the drug exposure and therefore need hospitalization². However, in certain circumstances parenteral antimicrobial treatment can be safely and efficiently administered in outpatient settings, increasing care quality and patient satisfaction and saving costs for the health care system. Such therapeutic approach, which was initially developed in the USA in the context of Home Hospitalisation Units (HHU), has been expanding rapidly over the globe during the last decade and has become an essential part of antimicrobial therapy in many countries. Its main benefits include increase of patient's wellbeing, lower risk of hospital-acquired infections (due to reduced hospital stay) and sustainability for the health care system. Two following conditions have to be met for the patient to be eligible for an OPAT programme in a HHU: existence of a precise diagnosis based on clinical and microbiological criteria and absence of oral treatment options, in which case, if not for OPAT, hospitalisation would be mandatory. These two requirements shape the OPAT definition given by Tice et al.¹, and their fulfilment is crucial for the safety, quality and cost-benefit balance of the outpatient parenteral treatment service.

In this review, we focus on the practical aspects of OPAT, such as patient selection, choice of the antimicrobial agent and dosing regimen, and OPAT service organization. We also revise the latest clinical evidence on OPAT efficacy and safety and analyse risks and benefits associated with this therapeutic modality.

PERSONNEL AND RESOURCES NECESSARY FOR AN OPAT PROGRAMME

Three models for providing OPAT services have been described, each of them requiring different health care resources: a model where a nurse visits the patient at their home, the self-administration model and a model where the patient visits a specialized centre, such as a infusion centre or an emergency room³⁻⁷. The first model has the advantage of the administration being supervised by a health care professional, but demands a lot of nurse time, which can be expensive. In the self-administration model the patient or the caregiver administers the drugs intravenously using a gravity infusion system or an automatic infusion device. This model requires time for the patient's or caregiver's training, but the overall costs are low and nurse time resources can be minimal. In the third model, a nurse administers the drugs, and, therefore, the necessary patient training would be limited to reminding him/her about the possible adverse effects and the catheter

care. On the other hand, this model has the inconveniency of patient's need for daily trips to the centre of administration. In the first and in the third model, the patient is evaluated daily, which allows for rapid detection of adverse effects, catheter-associated complications, infection progression and other clinically important signs.

The success of OPAT programme relies on having adequately trained personnel. According to international guidelines⁸, an OPAT team should include at least one infectious disease physician, a pharmacist specialized in antimicrobial agents or a clinical microbiologist and several specialised nurses. However, each hospital may form a medical team adapted to its particular needs, as long as it has a multidisciplinary focus and includes experts in antimicrobial therapy. Nowadays, HHU personnel are usually trained in prescribing antimicrobial agents for intravenous administration in the home, dealing with the same problems that physicians and nurses face in the hospital-based practice⁹. In many cases, the prescription responsibility lies with the clinicians and nurses of the HHU, in coordination with a clinical microbiologist, infectologist or even a pharmacist, and forms part of their daily duties.

Including a patient in an OPAT programme requires previous assessment of the usual factors, such as presence of allergies, possible drug interactions, comorbidities and, of course, evidence of clinical efficacy of the prescribed antimicrobial agent against the given infection. Treatment safety and tolerability are essential for OPAT carried out in home settings. Though not mandatory, it is advisable to seek once- or twice-per-day posology with a single antimicrobial agent to guarantee maximal safety and adherence.

It is necessary to establish a plan allowing coordination of the referring physician, the OPAT team and the patient. This implies assigning a physician in charge of the patient's treatment and ambulatory follow-up. It is advisable that the responsible physician sees the patient at least 2 times per week, though individual adjustments should be made based on the patient's characteristics, type of infection, chosen antimicrobial agent and infection severity. The plan should also include the frequency of meetings with a nurse in case of self-administration, and the frequency of laboratory tests and catheter change. Factors that may lead to more frequent laboratory controls include advanced age, comorbidities or specific types of treatment. An efficient communication line must be established between the OPAT team and the patients or their caregivers. The key to success of an OPAT programme is to make the care plan as simple as possible¹⁰.

CANDIDATES FOR AN OPAT PROGRAMME

OPAT may be applied in a wide spectrum of infections (table 1), and the profiles of the selected patients are increasingly complex¹¹⁻¹³. Success will depend on the careful selection of patients who could benefit from the treatment, the correct choice of the antimicrobial agent, and the

Table 1 Main types of infection treated in OPAT units.

Type of infection	Clinical picture
Cardiovascular infections	Native and prosthetic valve endocarditis; endovascular device infection
Respiratory infections	Worsening of COPD; infected bronchiectasis; community-acquired and nosocomial pneumonia; lung abscess
Intra-abdominal infections	Cholecystitis, diverticulitis, intra-abdominal collections
Urinary tract infections	Pyelonephritis; perirenal abscesses; prostatitis; complicated cystitis in catheterized; urinary tract infections in patients with ureteral devices (pigtailed, or double J stents)
Skin and soft tissue infections	Primary infections (cellulitis, pyomyositis), secondary infections (surgical wound infection, diabetic ulcers, pressure ulcers)
Osteoarticular infections	Bursitis; septic arthritis; primary osteomyelitis and spondylodiscitis; osteomyelitis and spondylodiscitis in patients with osteosynthesis material
Bacteraemias	Febrile neutropenia (MASCC low risk), bacteraemia from any source
Neurological infections	Meningitis, brain abscess

OPAT: outpatient parenteral antimicrobial therapy. COPD: chronic obstructive pulmonary disease, MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

programmed and adaptable clinical monitoring and results evaluation. Several studies have demonstrated the usefulness and safety of OPAT in treating a variety of infections.

As for the causing microorganisms, the predominant pathogens are Gram-positive bacteria, especially *Staphylococcus aureus* (including those resistant to methicillin and coagulase-negative staphylococci in device-carrying patients) and streptococci^{14,15}. Infections caused by Gram-negative bacteria that are most often included in OPAT programmes are intra-abdominal and urinary tract infections and sometimes severe infections by *Pseudomonas aeruginosa* and other multiresistant Gram-negative bacteria, such as extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing enterobacteria. The spectrum of antimicrobials that can be used in OPAT programmes is now very broad, and almost any infection can be treated outside the hospital¹⁶.

The types of infection most often treated with OPAT include skin and soft tissue infections, bone and joint infections and surgical wound infections^{3,17}, although patients with bacteraemia, endocarditis and intra-abdominal or urinary tract infections have been included in OPAT programs. Several studies have shown the usefulness of OPAT even in patients with associated neoplastic diseases, neutropenia or hematologic malignancies and MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) scores suggesting low risk of complications, who successfully received intravenous treatment at home¹⁸⁻²¹. As the experience grows, many patients can start OPAT directly without prior hospitalisation. There have been reports on the efficacy and safety of patient referral from emergency departments directly to OPAT units²².

Choice of patients – candidates for OPAT has many homologies with the requirements set forth in the HHU. The most important ones are that OPAT is necessary and there is no option of oral antibiotics treatment, that the patient is clinically stable and knows the risks and the benefits of

this treatment strategy, that the patient or the caregiver are mentally and physically able to work with the health care professionals and that the home meets minimum requirements that make OPAT service feasible, including a phone for communicating with the OPAT team¹⁰. The diagnosis and management of complications may be delayed in patients' homes, which may increase morbidity in case of adverse effects. Therefore, it is recommended that the first dose of the antimicrobial be administered in the hospital. As we will see later, an appropriate selection of patients for OPAT could lead to a similar (or even better) clinical evolution, compared to conventional hospitalization¹⁴. However, we must remember that the candidates included in the OPAT-HHU programmes are more clinically stable, which may confound results.

OPTIMAL ANTIMICROBIAL PROFILE FOR OPAT

As pointed out before, it is essential that the patient requires longer term of parenteral treatment to receive OPAT services and it is imperative to switch to oral therapy as soon as the clinical situation allows. Parenteral antimicrobial treatment can be indicated due to three main reasons. First, the antimicrobial agent may not be absorbed in the gastrointestinal tract, either for structural reasons (i.e., short bowel syndrome) or functional reasons (diarrhoea, nausea, vomiting). Second, the appropriate medicine may have low or no oral bioavailability (i.e., aminoglycosides, carbapenems, gluco- or lipopeptides). Third, because infective microorganism is resistant to antimicrobials that can be administered orally²³.

The optimal antibiotics for OP are those with long half-lives that can be administered only once or twice per day. In case of more frequent dosing regimens (every 8 or 6 hours, or even extended infusions) the molecular stability of the antimicrobial must be taken into account. At the same time, possible treatment-related toxicity should be monitored following clinical and analytical protocols. Finally, care should

Drug	Dose range	Half-life	Stability at 5°C	Stability at 20-25°C	Infusion pump	Risk of phlebitis	ADRs	Recommended monitoring
Penicillin G sodium	2-4 mU/4h	< 1hour	7 days	24 hours	Yes	I		
Ampicillin	0,5-2 g/4-6h	1 hour	3 days	8 hours	No	I		
Amoxicillin-clavulanic acid	1-2 g/8h	1 hour	24 hours. 7-10 days reconstituted	1 hour	No	I		
Cloxacillin	1-2 g/4-6h	< 1hour	3-7 days	24 hours	Yes	I		
Cefazolin	0,5-2 g/6-8h	1-2 hours	24 hours	6 hours	Yes	L		
Cefoxitin	1-2 g/6-8h	1 hours	4 days	24 hours	ND	L		
Cefuroxime	1-1,5 g/8h	1-2 hours	7 days	24 hours	Yes	L		
Ceftriaxone	2 g/24h	5-10 hours	10 days	3 days	Not recommended	L	M, R, H	CBC, LFT, R and I once per week
Ceftazidime	1-2 g/8h	1,5-2 hours	7 days	24 hours	Yes	L		
Cefepime	0,5-2 g/12h	2 hours	7 days	24 hours	Not recommended	L		
Ceftaroline	1 g/8-12h	2,5 hours	24 hours	6 hours	ND	ND		
Aztreonam	1-2 g/8h	1-2 hours	7 days	2 days	Little experience	L		
Piperacillin-tazobactam	4 g/6h	1 hour	48 hours	24 hours	Yes	I		
Ertapenem	1 g/24h	4 hours	24 hours	6 hours	Not recommended	I		
Imipenem	0,5-1 g/6-8h	1 hour	24-48 hours	1 hour	Not recommended	I		
Meropenem	0,5-2 g/8-12h	1 hour	24 hours	4 hours	Not recommended	L		
Amikacin	10-15 mg/kg/24h	2-3 hours	7 days	24 hours	Not recommended	L		
Tobramycin	5-10 mg/kg/24h	2-3 hours	4 days	24 hours	Not recommended	L	R, N	R twice per week, LFT once per week and hearing test every visit
Gentamycin	5-10 mg/kg/24h	2-3 hours	4 days	24 hours	Not recommended	L		
Streptomycin	15 mg/kg/24h	2-4 hours	24 hours	ND	Not recommended	L		
Azithromycin	500 mg/24h	48-60 hours	1-7 days	24 hours	Not recommended	H	R, H, C, GI	R, LFT and ECG once per week, ask about GI disorders
Tigecycline	100 mg load and 50 mg/12h	40-60 hours	48 hours 5% dextrose or SSF	24 hours	Not recommended	I	H, GI	LFT twice per week, ask about GI symptoms every visit

Drug	Dose range	Half-life	Stability at 5°C	Stability at 20–25°C	Infusion pump	Risk of phlebitis	ADRs	Recommended monitoring
Clindamycin	300–900 mg /6–8h	2–3 hours	7 days	24 hours	Yes	L	GI	CBC, R and LFT once per week, ask about diarrhoea every visit
Metronidazole	500 mg/8h	6–12 hours	10 days	24 hours	Yes	L	H, M, GI	LFT and CBC once per week, ask about GI symptoms every visit
Cotrimoxazole	160/800 mg/8–12h	10 hours	Not recommended	24 hours in glucose, 14 hours in NaCl solution	Not recommended	I	GI, D, M, H	CBC, LFT, R and I once per week, ask about GI and D symptoms every visit
Fosfomicin	100–300 mg/kg/day	1,5–2 hours	Not recommended	24 hours	Yes	H	GI, H, M, C	CBC and LFT once per week, I twice per week, ask about GI symptoms, check for blood pressure, oedemas and dyspnoea every visit
Vancomycin	2 g/12h	6 hours	4–7 days	24 hours	Yes	I	R, D, N	R twice per week, slow infusion, ask about ototoxicity every visit
Teicoplanin	6 mg/kg in 3 doses every 12h, then every 24h	50–70 hours	24 hours en API	24–36 hours	Not recommended	I	R, D, N	R twice per week, slow infusion, ask about ototoxicity every visit
Daptomycin	6–10 mg/kg/day	8–9 hours	24 hours	12 hours	Not recommended	L	Myopathy	R and CPK once per week, ask about myalgia every visit
Linezolid	600 mg/12h	5 hours	7 days	7 days	Not recommended	L	H, M, GI	LFT and CBC once per week
Ciprofloxacin	400 mg/8–12h	4 hours	14 days	14 days	Not recommended	L	N, GI, H, C, tendinitis	H once per week, ECG, ask about tendinitis and GI symptoms every visit
Levofloxacin	500 mg/12–24h	7 hours	14 days	3 days	Not recommended	L	N, GI, H, C, tendinitis	LFT once per week, ECG, ask about tendinitis and GI symptoms every visit
Moxifloxacin	400 mg/24h	12 hours	Not recommended	Not recommended	Not recommended	L	N, GI, H, C, tendinitis	LFT once per week, ECG, ask about tendinitis and GI symptoms every visit
Isoniazid	4–6 mg/kg/day	1–2 hours	21 days	24 hours	Not recommended	I	H, N (optic neuritis)	LFT once per week, ask about N (visual disorders) every visit

Drug	Dose range	Half-life	Stability at 5°C	Stability at 20-25°C	Infusion pump	Risk of phlebitis	ADRs	Recommended monitoring
Rifampicin	10-20 mg/kg/day	3-4 hours	72 hours	7 days	Not recommended	I	H, M, D (exanthema, urticaria)	LFT and CBC once per week, ask about D every visit
ANTIFUNGALS								
Fluconazole	50-800 mg/day	30 hours	24 hours	24 hours	Not recommended	I	H, GI, D	LFT once per week, ask about D and GI every visit
Voriconazole	6 mg/kg/day the first day, then 4 mg/kg/day	6 hours	4-6 days	24 hours	Not recommended	I	H, GI, D, visual disorders	LFT once per week, ask about D, visual disorders and GI every visit
Caspofungin	70 mg/kg/day the first day, then 50 mg/kg/day	9-11 hours	48 hours	24 hours	Not recommended	L	D, GI, H	LFT once per week, ask about D and GI every visit
Anidulafungin	200 mg the first day, then 100 mg	26 hours	48-96 hours	24-48 hours	Not recommended	L	D, GI, H	LFT once per week, ask about D and GI every visit
Micafungin	100 mg/day	15 hours	48 hours	24 hours	Not recommended	L	D, GI, H	LFT once per week, ask about D and GI every visit
Ambisome	1-3 mg/kg day	24-30 hours	7 days in glucose, 24 hours in API	3 days in glucose, 24 hours in API	Not recommended	I	R	R and I twice per week
ANTIVIRALS								
Aciclovir	5-15 mg/kg/8h	3 hours	24 hours	8-12 hours	Not recommended	L	R, H, M, D	CBC, LFT and R once per week, ask about D every visit
Ganciclovir	5 mg/kg/12h	3-4 hours	10 days	24 hours	Yes	L	M, H, R, N	CBC, LFT and R once per week, ask about N every visit
Cidofovir	3-5 mg/kg in a single dose every 7 days during 2 weeks	3 hours	1-5 days	24 hours	Not recommended	L	R, M	CBC and R once per week

Risk of phlebitis: H: high, I: intermediate, L: Low. ADRs (Adverse drug reactions): M (myeloid: leukopenia, thrombocytopenia, anaemia), R (renal: deterioration of renal function), H (hepatic: deterioration of liver function), N (Neurotoxicity: ototoxicity), C (Cardio: changes in ECG, signs of CHF), GI (Gastrointestinal: nausea, vomits, diarrhoea), D (Dermatological: photosensitivity, exanthema, urticaria, pruritus). Recommended monitoring: CBC: Hemogram (complete cell count and white blood cell formula), R: renal profile (sediment, urea and creatinine), LFT: Liver function tests (aspartate transaminase, alanine transaminase, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase and total and direct bilirubin), I: ionogram (Na and K), CPK: creatine phosphokinase, ECG: electrocardiogram, CHF: congestive heart failure, ND: not determined. Based on references 1,6,26-30.

be given to properly preserve the venous access^{1,7} and avoid chemical phlebitis. Between 5 and 25% of all catheter-related complications are associated with infection and thrombosis in hospitalized patients²⁴. However in patients receiving OPAT at home less than 1% of patients had vascular catheter infection or thrombosis. In this regard, a recent study by Almirante et al. showed a lower percentage of infection in peripherally inserted central catheters, compared to centrally inserted central catheters, while peripheral catheters had the lowest incidence of infection²⁵.

The elimination half-life of an antimicrobial ($t_{1/2}$) is the most commonly used parameter, which can be defined as the time necessary for the plasma concentration of a drug to drop by half. Protein binding can influence the half-life length, because the bound fraction acts as a drug reservoir that is released slowly, while the free fraction is metabolized directly. Other factors, such as volume of distribution of the antimicrobial, may also affect the kinetics of drug elimination. Therefore, we conclude that posology of an antibiotic is determined by its half-life, which is influenced by protein binding, among other factors. In OPAT programmes it is preferable to use antibiotics with high protein binding, which ensures long elimination period and allows making the dosing as sparse as possible. This helps to avoid multiple visits per day and, therefore, increases the patient's comfort and preserves the unit's logistics. In addition, the reduced use of venous access implies lower risk of phlebitis-related complications. This explains why drugs such as ceftriaxone, ertapenem, daptomycin or teicoplanin are among the most commonly used in OPAT units.

However, the existing variety of infectious diseases and etiological agents makes it sometimes impossible to use the abovementioned drugs, either because of the infection type, the aetiology or the antimicrobial spectrum. In these cases the physician may choose a different antimicrobial with a shorter half-life and shorter dosing intervals. In these circumstances, to prescribe a drug for administration in the home it is necessary to take into account the infusion type (pulse, continuous), the kind of device (elastomeric pumps, etc.) and physico-chemical properties of the antibiotic, especially its molecular stability at room temperature and when refrigerated.

The molecular stability is the ability of an antibiotic to keep its original properties within the existing quality specifications for a determined period of time. Physical (eg. humidity, temperature, light), chemical (eg. degradation) and biological alterations (microbial growth) may cause instability of the drug. This has to be taken into account when prescribing an antimicrobial agent and may lead to a change of the antimicrobial in an OPAT programme. There are differences, particularly in the stability at room temperature and in febrile ranges (less when refrigerated) between various antimicrobials. A study by Viaene et al.²⁶ explored the stability of a number of antipseudomonal beta-lactams at different temperatures with the objective of evaluating their suitability for administration in HHU using portable pumps. The authors found that, while aztreonam and piperacillin-tazobactam were stable for 24

hours at 37 degrees, ceftazidime or cefepime were stable only for 8 to 13 hours at the same temperature. However, the four drugs were stable at room temperature (22-25°C) for over 24 hours. The same study showed that meropenem and imipenem had a degradation of 10% at 25°C at 3 and 5 hours, respectively, while faropenem remained stable, similarly to aztreonam or piperacillin²⁶. Despite knowledge about the degradation of carbapenems, a recent study by Manning et al. on continuous ambulatory infusion of meropenem via elastomeric pump reported similar efficacy at both room temperature and under cooled conditions, especially at doses above 3 grams per day²⁷. Degradation of antimicrobial agents could start as soon as they are placed in elastomeric pumps on a feverish patient. In their recent report Vallière et al. communicated that the temperature of portable pumps frequently exceeded 25°C and even raised up to 33°C, which could lead to a substantial degradation of the antimicrobial. The authors recommended to refrain from leaving the pump overnight inside the patient's bed, to avoid sun exposure and, if possible, to place the pump inside an isothermal container for transportation or dispensing²⁸.

Different sources provide variable data on the molecular stability of antimicrobials, and it could not be guaranteed that all formulations have the standard stability time at room temperature needed for extended or continuous regimens in HHU. This happens primarily with time-dependent antibiotics as betalactams and could be a problem for optimization of antimicrobial therapy at home. Most of the standards that antimicrobials have to meet are logically focused on the activity and bioequivalence; however, its need to guarantee the stability after reconstitution during the time quoted in literature, to avoid emergence in resistance, or treatment failure. It is therefore essential to know the specific molecular stability of antimicrobials in a particular hospital pharmacy. Table 2 summarises the indicative information on dosage and a range of stability at room temperature and under cooled conditions for the main antimicrobials used in OPAT, according to frequently cited sources^{1,7,29-33}.

A possible solution to this problem would be to preserve multiple reconstituted aliquots in the refrigerator (at +4°C) and to continuously change the infusion bag, charging the full daily dose through self-administration. This measure is often convenient for patients to avoid delays in drug administration, and it also saves caregiver's work³⁴. However, it should not be allowed until the patient or the caregiver has successfully and aseptically performed the technique³⁵. Errors in the administration procedure or catheter care can cause adverse effects or catheter occlusion. Once it is determined that the patient is an OPAT candidate, he/she or their caregiver should be properly trained by a team member in the administration of the antimicrobial agent. The training should include instructions on how to detect signs or symptoms of infection, catheter-related adverse effects or drug-associated toxicity. The level of the patient-caregiver training can be so high that a study by Cox et al.³⁵ showed similar rates of complications and re-admissions, regardless of whether OPAT was performed

in the patient's home or in an infusion centre. However, Matthews et al.¹⁴ in a retrospective analysis of a large cohort over 13 years found no difference in rates of re-admission due to catheter-related complications between patients on a self-administration regimen and patients to whom the antibiotic was administered in an OPAT unit. Moreover, in another retrospective cohort study Barr et al.³⁶ observed lower rates of thrombosis in the self-administration group. Seetoh et al.³⁷ in a prospective study on a large Asian cohort observed that patients included in OPAT programme that were not following self-administration regime were those with greater comorbidity and worse functional or mental status. However, despite the data obtained from clinical studies, the main logistical difficulty in most OPAT programmes is the need to use antibiotics with long half-life, high protein binding and dosing every 12 or 24 hours.

Two glucolipopeptides, dalbavancin and oritavancin, both approved in 2014 by the FDA for skin and soft tissue infections (including those caused by MRSA), could be of potential utility in OPAT programs, because of its easily dosage. A loading dose of 1000 mg dalbavancin followed by a weekly dose of 500 mg was as effective as vancomycin or linezolid for 7-10 days in the treatment of SSTIs^{38,39}. The same dose was similar to vancomycin for 10 days in the treatment of catheter related bacteremia⁴⁰. A maintained course for 4 to 6 weeks after the load was effective and well tolerated in the treatment of osteoarticular infection⁴¹. For oritavancin, a single 1200 mg dose was as effective and safe as 7-10 days of vancomycin treatment in SSTIs⁴².

OPAT PROGRAMME EXPERIENCE IN THE WORLD

Infections that are most frequently treated in OPAT units are skin and soft tissue infections (SSTI) and musculoskeletal infections (MSI). Furthermore, there are increasingly more cases of complicated bacteraemia, intra-abdominal infections, cardiovascular infections and infections caused by Gram-negative multiresistant bacteria (ESBL-producers) that are treated in OPAT units, and it is now considered standard practice, based on medical advice, convenience and cost^{3,43}. However, the most important challenge is to identify patients that have an increased risk of OPAT failure, since this could lead to re-admission, prolongation of the antimicrobial treatment or side effects. Allison et al.⁴⁴ proposed an interesting statistical model based on patient's demographic parameters, type of infection (bacteraemia, osteomyelitis, pyelonephritis or intra-abdominal infection), class of employed antibiotics and comorbidities. The four independent predictors of OPAT failure identified by the model were age, previous hospitalization, use of aminoglycosides and history of isolation of multiresistant bacteria.

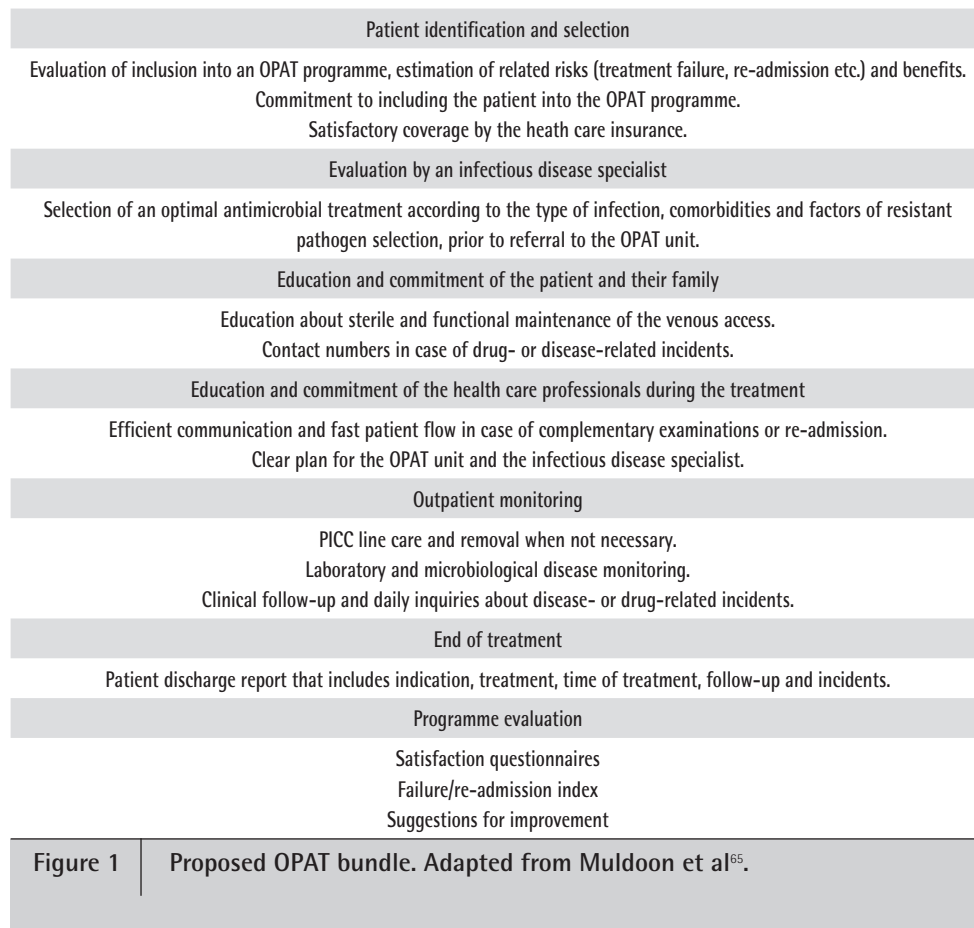
SSTI is one of the three main indications for OPAT, especially in case of non-life-threatening cellulitis or when the patient has comorbidities that make the intravenous route advantageous in terms of clinical outcome, compared to the oral route. The most commonly used drug, as reported

in the most extensive study, is ceftriaxone⁴³, while teicoplanin is reserved for cases of allergy or history of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). The usual treatment duration is between 3 and 6 days⁴⁵, though it can be longer in elderly patient or in patients with bursitis, vascular disease or in cases of MRSA treated with teicoplanin. Daptomycin, due to its broad spectrum of action and high bactericidal potency, has facilitated home treatment of complicated cases of SSTI in comorbid patients and sometimes is used as a rescue after another antibiotic^{3,46,47}.

The MSI often require extended infusion therapy and are, therefore, *bona fide* indications for OPAT programmes. The most common infection treated with OPAT is osteomyelitis, often in the diabetic foot and associated with osteosynthesis. The most frequently implicated pathogen is MRSA (>50% of cases), and the treatment time is between 4 and 6 weeks. An indispensable requirement for the success of OPAT in this type of infection is good surgical control of the lesion, and without it chances of recurrence, re-admission or reoperation are high⁴⁸. The choice of antimicrobial depends on *in vitro* susceptibility of the pathogen, presence of comorbidities, drug metabolism and dissemination into the bone. The most utilised drugs are ceftriaxone or cefazolin against methicillin-susceptible *S. aureus* (clindamycin in case of allergy), and vancomycin (including continuous infusion) or teicoplanin against MRSA, although it has been observed that these treatment schemes more frequently fail in elderly patients with infections in the diabetic foot and produced by MRSA.

Toxicity is an important cause of treatment failure and is especially worrisome in case of glycopeptides. It has been reported that in patients treated at home with continuous infusions of vancomycin for approximately two weeks the nephrotoxicity ranged around 15-20%. Older patients, those treated with loop diuretics and especially those who maintained trough concentrations of vancomycin ≥ 28 mg/L presented more toxicity⁴⁹. At present, there are very good results obtained with daptomycin in this type of infection, with lower incidence of toxicity compared to glycopeptides^{47,50,51}.

Although traditionally the intravenous route in case of MSI was chosen because of the poor oral bioavailability of the most utilised drugs, beta-lactams, now there exist oral formulations with good diffusion profile, tolerability and oral availability, such as rifampicin, quinolones and linezolid. Rifampicin is frequently added to quinolone against methicillin-susceptible *S. aureus* and linezolid in case of MRSA⁵². The main aspects to take into consideration when working with rifampicin are not to give it in monotherapy, because of the high rates of resistance-causing mutations, and to monitor liver toxicity and enzyme induction by concomitant medication. Rifampicin is usually incorporated approximately one week after starting the first antibiotic. Linezolid can produce reversible myelotoxicity in treatments longer than 15 days and neuropathy in those longer than one month. Furthermore, it interacts with monoamine oxidase inhibitors and selective inhibitors of serotonin reuptake. A new oxazolidinone antimicrobial, tedizolid, recently marketed in Europe and USA, in clinical



OPAT: Outpatient parenteral antimicrobial treatment, PICC: Peripherally inserted central catheter.

trials has demonstrated activity similar to linezolid, but has a more convenient dosing regimen (once in 24 hours) and lower myelotoxicity, which make it a potential candidate for OPAT programmes, especially for prolonged treatments⁵³.

OPAT protocols are implemented in HHU during the defervescence period of bacteraemia, even in complicated cases of bacteraemia. Intravenous administration of drug at home in selected patients allows obtaining comparable and even better results, compared to patients treated in hospital. This has been specifically shown for *S. aureus* bacteraemia⁵⁴. In this type of infection daptomycin is positioned as a useful option, particularly in patients with comorbidities, thanks to its potency, dosing convenience and lower toxicity compared to vancomycin⁵⁵. In bacteraemias caused by Gram-negative bacteria the most utilised antimicrobials are ceftriaxone and ertapenem, the latter being reserved for infections by ESBL-producing enterobacteria, often of urinary tract or abdominal origin. Excellent results have been shown both in cure and in toxicity, including in treatments that lasted longer than three weeks⁵⁶⁻⁵⁸.

Infective endocarditis is the third most common indication for OPAT. Patients can usually leave the hospital after completing the first 2 weeks of antibiotic treatment in

the hospital - a period, during which the greatest number of embolic events occur. Candidates for OPAT include patients with native or prosthetic valve endocarditis and patients with pacemaker wire infection⁵⁹⁻⁶¹. The criteria for admission to an OPAT unit are controlled infection (negative blood cultures over the past three days and apyrexia for at least one week), hemodynamic and electrophysiological stability, absence of cardiac (paravalvular abscesses) or extracardiac complications (septic embolism) and at least one week of treatment⁶². Regarding the aetiology, the cases of endocarditis referred to OPAT units are frequently caused by microorganisms of low pathogenic potential, such as *Streptococcus spp* of *viridans* group, *Streptococcus bovis* or, to a lesser extent, *Enterococcus sp* or, even less frequently, *S. aureus*, with MRSA inclusion only in exceptional cases. The most commonly used antibiotics reported in literature are ceftriaxone and teicoplanin. Cloxacillin is used sometimes in units equipped with elastomeric pumps in extended perfusion mode against sensitive strains because of its high molecular stability at room temperature, although this is not common. The average treatment duration in these cases is 2 weeks, and the factors that best correlate with re-admission are cardiac or renal failure and complications related to the use of glycopeptides⁵⁹⁻⁶¹.

Intra-abdominal infections also have their niche in OPAT units. Thus, uncomplicated diverticulitis, biliary tract infections and intra-abdominal abscesses are the most commonly included pathologies. Polymicrobial mixed flora is the most frequently isolated flora, and ertapenem is the most used drug because of its convenient dosing, antimicrobial potency and wide antimicrobial spectrum⁵⁶⁻⁵⁸. There are also reports on successful use of ertapenem in uncomplicated cases of cholecystitis during defervescence and after oral tolerance, and in diverticulitis with free fluid and pericolic fat inflammation without signs of perforation. In both reports there were no occurrences of hospital re-admission^{63,64}.

MONITORING AND DETECTION OF ADVERSE EFFECTS

It is estimated that about 25% of patients experience OPAT-related adverse events, gastrointestinal complications, re-admission and complications of intravenous access being the most frequent ones⁹. To minimize the risk of these events it is important to establish appropriate clinical and laboratory monitoring.

The incidence of reactions that are severe enough to discontinue the antimicrobial therapy varies between 3% and 10%. The most common side effect that leads to therapy discontinuation is rash, while fever, nausea and diarrhoea are less common¹⁸. Including a pharmacist in planning the therapeutic regimen could help to choose an optimal dose of antibiotic adjusted to the patient's age, weight, renal and/or liver function, potential drug interactions and type of infection. The recommended analytical and clinical monitoring of drug-related toxicity is provided in table 2^{1,6,26-30}.

Clinical protocols should be used to reduce the risk of drug-induced toxicity and overall treatment failure. Using protocols increases the quality of health care. The correct execution of protocols, their validation, monitoring, and the analysis of all incidents during follow-up contribute to their improvement. This is the philosophy that lies at the heart of "bundles", or packages of measures employed in many clinical trials. The OPAT programmes are at the vanguard of clinical practice, since they provide hospital services outside the hospital walls. Even when the protocols are fully integrated into the hospital practice, they should be followed carefully, from the selection of patients and cross-consultation with the infectious disease expert to patient/caregiver education and adverse effect monitoring. Automation of these processes confers quality and safety. This is why it has been suggested to implement "bundles" for attending OPAT patients. Figure 1 shows one proposal that could serve as a basis for OPAT programmes⁶⁵.

ECOLOGICAL AND ECONOMICAL BENEFITS OF OPAT: RELATION WITH STEWARDSHIP PROGRAMS

The first and most important benefit of OPAT programmes is their contribution to the control of

nosocomial infection. OPAT programmes fit into Antimicrobial Stewardship philosophy in several ways. First, by prescribing antimicrobials with the narrowest spectrum possible, taking into consideration dosage limitations and switching to oral therapy as soon as possible. Besides, the duration of the antibiotic treatment is shortened in OPAT programmes, giving priority to the control of the lesion. Finally, the prescribing patterns are adapted to the objectives of the referral hospital and the clinical process, taking into account the ecological niche and the patient's underlying disease⁶⁶. They contribute to control of nosocomial infection by isolating and treating the patients in their home, despite using procedures of the hospital setting.

It is difficult to reconcile strictly stewardship objectives regarding to restriction of certain antibiotics with both clinical and logistical OPAT's needs⁶⁶. For example, aminoglycosides are not restricted in stewardship programs, but there are few indications that can be used in monotherapy (uncomplicated urinary tract infections). They are also nephrotoxicity and ototoxic and their use is correlated in multivariate analysis with treatment failure and re-admission into OPAT⁴⁴ programs. Semisynthetic penicillins (ampicillin and amoxicillin) are not restricted in stewardship⁶⁶ programs. Its indications are confined to osteoarticular and endovascular enterococcal infection. Multiple intravenous doses are required and there is no experience in continuous infusion. The complex logistics associated with its dosage in a hospital at home and the presence of more comfortable and effective alternatives has limited its use in OPAT programs. Cloxacillin is not restricted, but intravenous use is limited by the frequent daily dispensations. Administered orally presents a first-pass effect, which decreases its plasma concentration, affecting the pharmacodynamic profile and activity. There is no evidence of the use of continuous infusion cloxacillin. Experience with cefazolin is scarce, and only in staphylococcal infection⁶⁷. The third-generation cephalosporins, clindamycin and even amoxicillin clavulanate, widely used by OPAT teams are restricted by the potential risk of selection of *C. difficile*⁶⁶, however, inclusion of patients in OPAT programmes did not lead to increment *C. difficile* infection, which remained below 1% in a recently published study⁶⁸. Glycopeptides are not restricted. Lipopeptides are restricted by cost reasons. Carbapenems, piperacillin-tazobactam are restricted too by the risk of resistance and *C. difficile* selection, however ertapenem or daptomycin bolus and piperacillin-tazobactam in continuous infusion with elastomeric pumps are safely and effectively used in OPAT teams for treatment of multiresistant pathogens (ESBL *Enterobacteriaceae*, MRSA and multidrug-resistant *P. aeruginosa*, respectively) with low ecological impact.

One of the objectives of OPAT is to avoid hospitalization or to shorten hospital stay facilitating early patient discharge and effectively contributing to the sustainability of the health care system⁶⁹. A hospital programme of antibiotic treatment

optimization could establish therapeutic recommendations to improve the effectiveness and safety of the antibiotic treatment and to reduce costs, and in certain circumstances it can recommend oral treatment alternatives to avoid using OPAT⁷⁰. An expensive treatment that is administered once a day and has excellent tolerability may be preferred over a cheaper alternative if it leads to fewer antimicrobial adverse events or fewer antimicrobial interventions by OPAT team⁷¹. It is important for drug control spending, but have more expense economic impact the readmission process, the reoperations, the shortening of defervescence period or delays in patient reintegration.

There are multiple publications on economic benefits of OPAT. There is a general agreement that OPAT-associated costs (personal, devices, medication) are offset by the cost savings due to prevention of hospitalization or due to early discharge. OPAT is a recognized quality standard for management of a variety of infections. A study carried out in the UK showed that OPAT programme saved 6,200 hospital bed days per year¹⁴ with an average cost of €1,749 per OPAT patient versus €11,400 per patient treated in hospital⁷². In France, a potential saving of using OPAT programme in patients with osteomyelitis instead of conventional management was estimated to be \$1,873,855⁷³.

Another potential benefit is the reduction of costs related to nosocomial infections, since outpatient treatment reduces exposure to resistant strains, morbidity and mortality as a result of shortening hospital stay. Importantly, about 5% of patients develop an infection during hospitalization⁷⁴, and the estimated cost of treating a nosocomial infection is \$2,100⁷.

Finally, the more subjective benefits of OPAT, such as patients' satisfaction and quality of life, are difficult to measure directly. However, there is some evidence that suggests their strong improvement in OPAT patients compared to hospitalized patients. OPAT allows the patient to return soon to the community and resume normal activities and, in some cases, even return to work.

CONCLUSIONS

In brief, after reviewing all the evidence we conclude that OPAT programmes are an effective and safe alternative to hospitalization in treatment of complex infections. Special attention should be paid to patient and drug selection. When choosing an antimicrobial, it is important to take into account its' half-life, stability at different temperatures, spectrum of action and safety profile. A clear plan of action and efficient communication between the hospital, the OPAT unit and the patient are crucial for the treatment success. When performed properly, OPAT offers greater comfort for the patient, diminishes the risk of nosocomial infections and reduces the cost for the health care system.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Editorial and translating assistance was provided by Content Ed Net, Madrid, Spain and supported by Merck Sharp & Dohme Spain. S.A.

REFERENCES

1. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR et al. IDSA. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;38:1651–72.
2. Giráldez-García C, Martínez-Virto AM, Quintana-Díaz M, Martín-Vega A. Evaluation of appropriate hospital admissions from a tertiary level hospital emergency department. *Emergencias* 2014;26:464–7.
3. Barr DA, Semple L, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a teaching hospital-based practice: a retrospective cohort study describing experience and evolution over 10 years. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:407–13.
4. Dryden M, Saeed K, Townsend R, Winnard C, Bourne S, Parker N, et al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2289–96.
5. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Impact of a multidisciplinary team review of potential outpatient parenteral antimicrobial therapy prior to discharge from an academic medical center. *Ann Pharmacother* 2011;45:1329–37.
6. Shrestha NK, Bhaskaran A, Scalera NM, Schmitt SK, Rehm SJ, Gordon SM. Contribution of infectious disease consultation toward the care of inpatients being considered for community-based parenteral anti-infective therapy. *J Hosp Med* 2012;7:365–9.
7. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis* 2010;51:S198–S208.
8. Chapman AL, Seaton RA, Cooper MA, Hedderwick S, Goodall V, Reed C, et al; BSAC/BIA OPAT Project Good Practice Recommendations Working Group. et al; BSAC/BIAOPAT Project Good Practice Recommendations Working Group. Good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults in the UK: a consensus statement. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1053–62.
9. Monclús Cols E, Nicolás Ocejo D, Sánchez Sánchez M, Ortega Romero M. Difficulties with the prescription and administration of antibiotics in routine hospital emergency department care: a survey study. *Emergencias* 2015;27:50–4.
10. Halilovic J, Christensen CL, Nguyen HH. Managing an outpatient parenteral antibiotic therapy team: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:459–65.
11. Slavik RS, Jewesson PJ. Selecting antibacterials for outpatient parenteral antimicrobial therapy: pharmacokinetic – pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:793–817.
12. Petroff BJ, Filibeck D, Nowobilski-Vasilios A, Olsen RS, Rollins CJ, Johnson C. ASHP guidelines on home infusion pharmacy services. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:325–41.
13. Nathwani D. Developments in outpatient parenteral antimicro-

- bial therapy (OPAT) for Gram-positive infections in Europe, and the potential impact of daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:447-53.
14. Matthews PC, Conlon CP, Berendt AR, Kayley J, Jefferies L, Atkins BL et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): is it safe for selected patients to self-administer at home? A retrospective analysis of a large cohort over 13 years. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:356-62.
 15. Esposito S, Noviello S, Leone S, Tice A, Seibold G, Nathwani D et al; International OPAT Registry. et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in different countries: a comparison. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:473-8.
 16. Nicolás D, Monclús E, De Andrés A, Sánchez M, Ortega M. Antibiotic prescription in the emergency department of a tertiary level hospital. *Emergencias* 2014;26:367-70.
 17. Tice AD. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:S83-S86.
 18. Egerer G, Goldschmidt H, Muller I, Karthaus M, Günther H, Ho AD. Ceftriaxone for the treatment of febrile episodes in nonneutropenic patients with hematological disease or HIV infection: comparison of outpatient and inpatient care. *Chemotherapy* 2001;47:219-25.
 19. Johansson E, Bjorkholm M, Wredling R, Kalin M, Engervall P. Outpatient parenteral antibiotic therapy in patients with haematological malignancies. A pilot study of an early discharge strategy. *Support Care Cancer* 2001;9:619-24.
 20. Paganini H, Gomez S, Ruvinsky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003;97:1775-80.
 21. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, Paczesny D, Cochrane A, Greenberg ML, et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents' and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol* 2004;22:3922-9.
 22. Mujal Martínez A, Solá Aznar J, Hernández Ávila M, Aragüés Flores C, Machado Sicilia ML, Oristrell Salvá J. Safety and efficacy of home intravenous antibiotic therapy for patients referred by the hospital emergency department. *Emergencias* 2013;25:31-6.
 23. Esposito S. Outpatient parenteral treatment of bacterial infections: the Italian model as an international trend?. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:724-727.
 24. MCGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123-33.
 25. Ferrer C, Almirante B. Venous catheter related infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:115-24.
 26. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative Stability Studies of Antipseudomonal betalactams for Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps (Home Therapy for Cystic Fibrosis Patients) and Motor-Operated Syringes (Intensive Care Units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2327-32.
 27. Manning L, Wright C, Ingram PR, Whitmore TJ, Heath CH, Manson I, et al. Continuous infusions of meropenem in ambulatory care: Clinical efficacy, safety and stability. *Plos One* 2014;9:e102023.
 28. Vallière S, Van Neyghem N, Voumard R. Temperature variations in elastomeric pumps used for outpatient antimicrobial therapy (OPAT). EV0040 Poster Session. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 25-28 April 2015. Copenhagen.
 29. Micromedex (www.micromedex.com), last accessed on 7.01.2016.
 30. AEMPS (<http://www.aemps.gob.es>), last accessed on 7.01.2016.
 31. Stabilis (www.stabilis.org), last accessed on 7.01.2016.
 32. Andreu A, Canadell L, García-Pardo G. Tablas Farmacoterapéuticas. In: Mirón M, Estrada O, González-Ramallo VJ. *Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano Domiciliario Endovenoso (TADE)*. Elsevier, 2008, p. 327-422.
 33. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. Ed Antares. 2015.
 34. MacKenzie M, Rae N, Nathwani D. Outcomes from global adult outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: a review of the last decade. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:7-16.
 35. Cox AM, Malani PN, Wiseman SW, Kauffman CA. Home intravenous antimicrobial infusion therapy: a viable option in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:645-50.
 36. Barr DA, Semple L, Seaton RA. Self-administration of outpatient parenteral antibiotic therapy and risk of catheter-related adverse events: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2611-9.
 37. Seetoh T, Lye DC, Cook AR, Archuleta S, Chan M, Sulaiman Z et al. An outcomes analysis of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in a large Asian cohort. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:569-73.
 38. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1407-15.
 39. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370:2169-79.
 40. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2005;40:374-80.
 41. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1849-55.
 42. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al from SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med* 2014;370:2180-90.
 43. Seaton RA, Barr DA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: principles and practice. *Eur J Intern Med* 2013;24:617-23.
 44. Allison GM, Muldoon EG, Kent DM, Paulus JK, Ruthazer R, Ren A et

- al. Prediction model for 30-day hospital readmissions among patients discharged receiving outpatient parenteral antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2014;58:812-9.
45. Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:243-8.
 46. Tice AD, Rehm SJ. Meeting the challenges of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2010;51:S171-S175.
 47. Candel FJ. Daptomycin in the context of antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:S10-16.
 48. Mackintosh CL, White HA, Seaton RA. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) for bone and joint infections: experience from a UK teaching hospital-based service. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:408-15.
 49. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:168-71.
 50. Seaton RA, Malizos KN, Viale P, Gargalianos-Kakolyris P, Santantonio T, Petrelli E et al. Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE(SM) database. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1642-9.
 51. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:723-34.
 52. Marculescu CE, Berbari EF, Cantey JR, Osmon DR. Practical considerations in the use of outpatient antimicrobial therapy for musculoskeletal infections. *Mayo Clin Proc* 2012;87:98-105.
 53. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF et al. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:864-71.
 54. Rehm S, Champion M, Katz DE, Russo R, Boucher HW. Community-based outpatient parenteral antimicrobial therapy (CoPAT) for *Staphylococcus aureus* bacteraemia with or without infective endocarditis: analysis of the randomized trial comparing daptomycin with standard therapy. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1034-42.
 55. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Champion M, Eisenstein BI, Vigliani GA et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1413-21.
 56. Qureshi ZA, Syed A, Doi Y. Safety and efficacy of long-term outpatient ertapenem therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3437-40.
 57. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1510-3.
 58. MacKenzie M, Rae N, Nathwani D. Outcomes from global adult outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: a review of the last decade. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:7-16.
 59. Cervera C, del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:587-92.
 60. Duncan CJ, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1650-4.
 61. Partridge DG, O'Brien E, Chapman AL. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre. *Postgrad Med J* 2012;88:377-81.
 62. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:203-9.
 63. Rodríguez-Cerrillo M, Poza-Montoro A, Fernandez-Diaz E, Iñurrieta-Romero A, Matesanz-David M. Home treatment of patients with acute cholecystitis. *Eur J Intern Med* 2012;23:e10-13.
 64. Rodríguez-Cerrillo M, Poza-Montoro A, Fernandez-Diaz E, Matesanz-David M, Iñurrieta Romero A. Treatment of elderly patients with uncomplicated diverticulitis, even with comorbidity, at home. *Eur J Intern Med* 2013;24:430-2.
 65. Muldoon EG, Snyderman DR, Penland EC, Allison GM. Are we ready for an outpatient parenteral antimicrobial therapy bundle? A critical appraisal of the evidence. *Clin Infect Dis* 2013;57:419-24.
 66. Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship: challenges and checklists. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:965-70.
 67. Duhon B, Dallas S, Velasquez ST, Hand E. *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia and endocarditis treated with cefazolin and rifampin. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1114-8.
 68. Wong KK, Fraser TG, Shrestha NK, Fatica C, Deshpande A. Low incidence of *Clostridium difficile* infection (CDI) in patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:110-2.
 69. Urbanos-Garrido RM, López-Valcárcel BG. Health care system sustainability and the contribution of emergency departments. *Emergencias* 2015;27:197-203.
 70. Chary A, Tice AD, Martinelli LP, Liedtke LA, Plantenga MS, Strausbaugh LJ. Experience of infectious diseases consultants with outpatient parenteral antimicrobial therapy: results of an emerging infections network survey. *Clin Infect Dis* 2006;43:1290-5.
 71. Shrestha NK, Mason P, Gordon SM, Neuner E, Nutter B, O'Rourke C et al. Adverse events, healthcare interventions and healthcare utilization during home infusion therapy with daptomycin and vancomycin: a propensity score-matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1407-15.
 72. Nathwani D, Barlow GD, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B et al. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, inpatient care or outpatient oral linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:391-6.

73. Bernard L, El-Hajj L, Pron B, Lotthé A, Gleizes V, Signoret F et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:445–51.
74. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: Morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:552–7.

Aynur Aynioglu¹
Birsen Mutlu²
Abdullah Hacihanefioglu³

A comparison of the efficacy of piperacillin-tazobactam and cefoperazone-sulbactam therapies in the empirical treatment of patients with febrile neutropenia

¹Department of infectious diseases and clinical microbiology, Zonguldak Ataturk Public Hospital Zonguldak, Turkey
²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Kocaeli, Medical Faculty, Kocaeli, Turkey
³Department of Hematology, University of Kocaeli, Medical Faculty, Kocaeli, Turkey

ABSTRACT

Introduction. Empirical antibiotic therapy in neutropenic patients presenting with fever plays a significant role in reducing mortality related to infection. Empirical therapies with broad-spectrum intravenous bactericidal, anti-pseudomonal antibiotics are accepted treatments for febrile neutropenic patients. The aim of this study was to compare the efficacy of piperacillin-tazobactam (PIP-TAZO) and cefoperazone-sulbactam (CS) therapies in adult patients with haematological malignancies presenting with neutropenic fever in a prospective study design.

Methodology. Patients with haematological malignancies (leukaemia, lymphoma, multiple myeloma, and myelodysplastic syndrome) were recruited from June 2010–May 2013. Participants were over 18 years old, with an absolute neutrophil count (ANC) of less than 500/mm³ following chemotherapy or expected to have an ANC less than 500/mm³ in the first 48 h post-chemotherapy, and with an oral body temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ at a single measurement or 38.0°C after 1-h monitoring. Patients were randomised to the two treatment groups. The initial empirical therapy comprised PIP-TAZO (4.5 g/6 h/day, IV) and CS (2 g/8 h/day, IV).

Results. The overall success rate was 61% with CS and 49% with PIP-TAZO ($p = 0.247$). Factors affecting the treatment success included a neutrophil count $< 100/\text{mm}^3$, being in the relapse/refractory stage of malignancy, and the presence of a microbiologically documented infection ($p < 0.05$).

Conclusion. PIP-TAZO and CS monotherapies are equally effective and safe for the empirical treatment of febrile neutropenic patients.

KEYWORDS: Cefoperazone-sulbactam; febrile neutropenia; haematological malignancy; monotherapy; piperacillin-tazobactam.

Eficacia de piperacilina-tazobactam y cefoperazona-sulbactam en el tratamiento de pacientes con neutropenia febril

RESUMEN

Introducción. El tratamiento antibiótico empírico en pacientes neutropénicos con fiebre juega un papel importante en la reducción de la mortalidad asociada a la infección. El tratamiento empírico con antimicrobianos intravenosos de amplio espectro y antipseudomonas es el tratamiento aceptado para pacientes neutropénicos febriles. El objetivo de este estudio prospectivo fue comparar la eficacia de piperacilina-tazobactam (PIP-TAZO) y cefoperazona-sulbactam (CS) en pacientes neutropénicos febriles adultos con alteraciones hematológicas.

Métodos. Pacientes con alteraciones hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico) fueron reclutados desde junio 2010 a mayo 2013. Todos los pacientes fueron mayores de 18 años de edad, presentaban un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 500/mm³ tras la quimioterapia o la expectativa de tener un RAN menor de 500/mm³ en la primeras 48 h después de la quimioterapia, una temperatura corporal oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ o $38,0^{\circ}\text{C}$ después de 1 h de monitorización. Los pacientes fueron aleatorizados en los dos grupos de tratamiento empírico inicial PIP-TAZO 4,5 g/6 h/día IV o CS 2 g/8 h/día IV.

Resultados. La tasa de éxito total fue de 61% con CS y 49% con PIP-TAZO ($p = 0,247$). Los factores que afectaron el éxito de tratamiento fueron un recuento de neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$ y la presencia de una infección documentada microbiológicamente ($p < 0,05$).

Conclusión. El tratamiento en monoterapia de PIP-TAZO y CS son igual de eficaces y seguro para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles.

Palabras clave: Cefoperazona-sulbactam; neutropenia febril, alteraciones hematológicas, monoterapia, piperacilina-tazobactam.

Correspondence:
Aynur Aynioglu
Department infectious diseases and clinical microbiology, Zonguldak Ataturk Public Hospital, Zonguldak, Turkey,
Tel: +905055664768
Fax: +903722521923
E-mail: aaynioglu@outlook.com

INTRODUCTION

Survival rates have increased in cancer patients due to the development of multi-drug chemotherapy protocols, the use of higher dosages, and improvement in supporting therapies for haematological malignancies. However, cytotoxic chemotherapy regimens, immunosuppression, and particularly neutropenia secondary to underlying bone marrow involvement in these patients result in increased infection rates. Initiating an empirical antibiotic therapy in neutropenic patients presenting with fever plays a significant role in the reduction of mortality related to infection¹.

Empirical therapies with broad-spectrum intravenous bactericidal, anti-pseudomonal antibiotics are the commonly accepted treatment approaches in febrile neutropenic patients. Knowledge of the specific infectious pathogens, their prevalence, and antibiotic resistance patterns guides application of empirical therapies to reduce mortality.

Several broad-spectrum antibiotics are used in the treatment of febrile neutropenia. Regimens approved by many clinical centres include cefepime, ceftazidime, imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam (PIP-TAZO), and cefoperazone-sulbactam (CS). Combinations of beta-lactam and beta-lactamases including PIP-TAZO and CS are successfully administered during febrile neutropenic episodes².

The objective of this study was to compare the efficacy of PIP-TAZO and CS therapies in adult patients with haematological malignancies presenting with neutropenic fever, in a prospective study design.

PATIENTS AND METHODS

Patients. Patients with haematological malignancies (leukaemia, lymphoma, multiple myeloma, and myelodysplastic syndrome) were recruited from June 2010–May 2013. Participants were over 18 years old, with an absolute neutrophil count (ANC) less than 500/mm³ following chemotherapy or expected to have an ANC below 500/mm³ in the first 48 h post-chemotherapy, and with an oral body temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ at a single measurement or 38.0°C after 1-h monitoring.

Evaluation and follow-up before treatment. Prior to treatment, a medical history was obtained, a detailed physical examination was performed, and at least two blood cultures were obtained from the peripheral vein and central venous catheter. If these were positive, a urine culture and other cultures deemed necessary from the clinical symptoms and signs were obtained, and a lung x-ray, complete blood count, and hepatic and renal function tests were performed. Daily follow-up patient visits were performed after the initiation of an appropriate antibiotherapy, and any fever, ANC, bacteria in cultures, newly developed infections, clinical improvements or deterioration, changes in the antibiotic regimen, decreases in fever, end of neutropenia, and side effects of antibiotics were recorded.

Antibacterial regimens. Empirical antibiotherapy was initiated immediately after the initial culture samples were tak-

en. Patients were randomised to the two the treatment groups. Patient has been selected and randomized double-blinded by computerized system. Patients who had completed the treatment cycle at least 1 week prior were re-randomised. The initial empirical therapy consisted of PIP-TAZO (4.5 g/6 h/day, IV) and CS (2 g/8 h/day, IV). The antibiotic regimen was shifted to carbapenem in cases in which the fever persisted for more than 3–5 days during the initial antibiotic therapy, or if a resistant organism was documented or clinical deterioration was observed. However, on-going antibiotic therapy continued if the fever regressed, clinical improvement was observed despite the persistence of fever, no infectious foci were documented, or neutropenia tended to improve. Antifungal agents were added to the regimen of patients with fever persisting beyond 5–7 days. Treatment was stopped after 5 days without any signs of fever, after the disappearance of any infectious signs in patients whose neutropenia (ANC > 500) or overall clinical condition improved. Treatment was administered until the improvement of clinical infection, if present, or the attainment of negative culture results modified by the antimicrobial sensitivity of the specific pathogen in cases of microbiologically documented infections, or after 10–14 days.

Evaluation of the treatment response. The treatment responses were classified as, 'successful treatment', 'successful with modification', and 'unsuccessful'. Successful treatment was defined as a complete improvement in all infectious signs and symptoms at 72 h and after 7–10 days of treatment with the initial antibiotics. Successful with modification treatment was defined as the need for treatment modification due to a recurrence of fever because of a viral, fungal, or parasitic infection not covered by the initial empirical antibiotic, or the addition of a glycopeptide antibiotic to the treatment regimen upon determination of a gram-positive infection. Unsuccessful treatment was defined as the development of a new infection, documented treatment-resistant pathogen, persistence of bacteraemia despite treatment, lack of clinical improvement, deterioration in clinical signs, death due to primary infection, the need to change the antibacterial therapy for another antibiotic with the same spectrum, shift to carbapenems or the addition of another antibiotic with the same spectrum to eradicate the primary infection after at least 72 h of therapy.

Classification of febrile neutropenia episodes. Febrile neutropenia episodes were aetiologically classified into the following three groups: clinically defined infection (CDI), microbiologically determined infection (MDI), and fever of unknown origin (FUO). CDI was defined when the pathogen could not be demonstrated (e.g. pneumonia, perianal infection, etc.); MDI was defined as a blood-culture-positive infection in the absence of any clinical foci, or infection with a microbiologically determined pathogen in a clinical focus with either positive or negative blood culture results; and FUO was defined as an isolated fever without any clinical or laboratory signs of infection.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed with SPSS 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Distribution of data was determined by Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were expressed as median (minimum-max-

Table 1		Characteristics of febrile neutropenia episodes treated with two different antibiotic regimens.		
	Cefoperazone-sulbactam (n=82)	Piperacillin-tazobactam (n=118)	p-value	
Total number of episodes				
Age [years, median (range)]	46 (20-69)	48 (20-79)	0.830	
Sex [n, (%)]				
Male	45 (54.9)	73 (61.9)	0.323	
Female	37 (45.1)	45 (38.1)		
Primary disease [n, (%)]				
AML	59 (72)	75 (63.6)	0.375	
ALL	11 (13.4)	19 (14.1)		
Lymphoma	10 (12.2)	17 (14.4)		
MDS	2 (2.4)	4 (3.4)		
MM	0	3 (2.5)		
Remission status [n, (%)]				
In remission	59 (72)	90 (76.3)	0.600	
Not in remission	23 (28)	28 (23.7)		
Comorbidity [n, (%)]				
No	36 (43.9)	51 (43.2)	0.924	
Yes	46 (56.1)	67 (56.8)		
Comorbidity [n, (%)]				
HT	12 (26.1)	16 (23.9)	0.390	
DM	10 (21.7)	17 (25.4)		
Solid tumours	7 (15.2)	11 (16.4)		
Others*	17 (37) ^a	23 (34.3) ^b		
Neutrophil count [cells/mm ³ , n, (%)]				
<100	44 (53.7)	61 (51.7)	0.390	
100-500	20 (24.4)	22 (18.6)		
>500	18 (22)	35 (29.7)		
Type of infection [n, (%)]				
MDI	33 (40.2)	56 (47.4)	0.232	
CDI	24 (29.3)	23 (19.5)		
FUO	25 (30.5)	39 (33.1)		

AML (Acute myeloid leukaemia), ALL (Acute lymphoblastic leukemia), MDS (Myelodysplastic syndrome), MM (Multiple myeloma), HT (Hypertension), DM (Diabetes mellitus), MDI (microbiologically determined infection), CDI (clinically defined infection), FUO (fever of unknown origin).

* Others: Coronary artery disease =5^a,7^b; Chronic lung disease =6^a,5^b; Thyroid disease =3^a,4^b; Chronic HBV / HCV infection =2^a, 5^b; Chronic kidney disease =1^a,2^b

imum), categorical variables as frequency and percent. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney U test and categorical variables were compared using Pearson's Chi-square test for two groups. P value of less than 0.05 was considered statistically significant for all tests.

RESULTS

A total of 200 febrile neutropenic episodes in 157 patients hospitalised at the Department of Adult Hematology, Kocaeli

Medical Faculty Education and Research Hospital, between June 2010 and May 2013, were included in the study.

Treatment with CS was administered to 82 (41%) patients and PIP-TAZO was administered to 118 (59%) study patients. There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, malignancy, malignancy stage, neutrophil count, duration of neutropenia, and comorbidities ($p > 0.05$) (table 1).

The aetiology of febrile neutropenia episodes was defined as a fever of unknown origin in 32%, clinically determined

Table 2 Infections in neutropenic episodes.

	Cefoperazone-sulbactam (n=82)	Piperacillin-tazobactam (n=118)
Total number of episodes		
Fever of unknown origin [n, (%)]	25 (30.5)	39 (33.1)
Clinically documented [n, (%)]	24 (29.3)	23 (19.5)
Oral mucositis	7	6
LRTI	6	5
GITI	4	5
Skin soft-tissue infection	3	3
Perianal cellulitis	3	2
CVAD-related cellulitis	1	2
Microbiologically documented [n, (%)]		
All cases	33 (40.2)	56 (47.4)
Bacteraemia	30 (36.5)	52 (44)
GPO, total	10	19
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	5
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	7
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0	2(0)
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1
GNO, total	19	31
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	5 (3)	7(3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	4(2)	10(6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR)	1 (0)	2(0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)	0	1(0)
<i>Serratia marcescens</i>	1	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	1
Polymicrobial bacteraemia	3	5
GPO+GNO	3 ^a	5 ^b
Candidemia		
<i>Candida albicans</i>	1	2
Nonbacteraemic infections	3 ^c	4 ^d

LRTI= lower respiratory tract infections; GITI= gastrointestinal tract infections; CVAD= central venous access device; GPO= gram-positive organism; GNO= gram-negative organism.

^aInfections with the following: (1) *E. coli* + *E. faecium*, (2) *E. coli* + *S. epidermidis*, (3) *K. pneumoniae* + *E. faecium*.

^bInfections with the following: (1) *E. coli* + *E. faecium*, (2) *E. coli* + *S. epidermidis*, (3) *K. pneumoniae* + *S. epidermidis*, (4) *K. pneumoniae* + *S. epidermidis*, (5), *K. pneumoniae* + *S. haemolyticus*

Nonbacteraemic infections:

^c[(3) perianal cellulitis-abscess: (2) *S. hominis*, (1) *E. coli*]

^d[(2) perianal cellulitis-abscess: (2) *E. faecium*], [(2) skin soft-tissue infection (2) *S. hominis*]

infections in 23.5%, and microbiologically documented infections in 44.5% of cases. Microbiologically documented infections included bacteraemia and fungaemia in 41% of cases; these consisted of 56% gram-negative bacteria, 41% gram-positive bacteria, and 3% yeast cells (table 2).

Table 3 lists the results of the two treatment regimens. The overall success rate was 61% with CS and 41% with PIP-TAZO. Factors affecting treatment success included: a neutrophil count <100/mm³, being in a relapse/refractory stage of malignancy, and the presence of microbiologically documented infection ($p < 0.05$). No treatment-related side effects were observed (table 4).

Adverse events. A cutaneous allergic reaction was observed in 14 and 10 patients in the PIP-TAZO and CS group. In these cases treatment was continued with antihistaminic drugs. Gastrointestinal intolerance was observed in 16 and 17 patients in PIP-TAZO and CS group. Hepatotoxicity and other side effects were not noticed in our patients. There was no significant difference in diarrhoea and hypoprothrombinaemia.

DISCUSSION

Monotherapy is gradually becoming more popular in the treatment of febrile neutropenic patients, despite previous recommendations for the use of broad-spectrum anti-pseudomonal beta-lactam antibiotic and aminoglycoside combinations. Recent studies have demonstrated no differences between the two treatment protocols in terms of clinical results, and combination therapies carry a higher risk of side effects³. Empirical treatment regimens should be broad-spectrum, covering both gram-positive and gram-negative microorganisms. Anti-pseudomonal cephalosporins, including cefepime⁴ and ceftazidime^{5,6}; and carbapenems including imipenem-cilastatin⁷⁻⁹, meropenem^{10,11}, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations including PIP-TAZO^{10,12} and CS¹³⁻¹⁷ have been used in monotherapies.

Although PIP-TAZO and CS have been investigated previously, few studies have compared the efficacy of PIP-TAZO and CS monotherapies. In a prospective study of paediatric cancer patients, CS and PIP-TAZO therapies were compared in the empirical treatment of febrile neutropenic cases. Fifty-two patients were recruited for the PIP-TAZO treatment, and 50 patients were recruited in the CS treatment, with resulting treatment success rates of 56% and 62% for CS and PIP-TAZO, respectively ($p > 0.05$)¹⁷.

Others have reported different rates of success

Table 3 Outcomes of treatments of neutropenic episodes in cancer patients.

	Cefoperazone-sulbactam (n=82)	Piperacillin-tazobactam (n=118)	p-value
Total number of episodes			
Duration of neutropenia [(days), n, (%)]			
<7	14 (17.1)	22 (18.6)	0.922
≥7	68 (82.9)	96 (81.4)	
Duration of fever [(days), n, (%)]			
<7	48 (58.5)	83 (70.3)	0.084
≥7	34 (41.5)	35 (29.7)	
The results of treatment [n, (%)]			
Successful	22 (26.8)	27 (22.9)	0.247
Successful with modification	28 (34.1)	31 (26.2)	
Unsuccessful	32 (39.1)	60 (50.8)	
The agents used for modification			
Glycopeptides	9	16	
Antifungals	13	18	
Glycopeptides + antifungals	28	49	
Change in the empirical treatment	32	60	
Death [n, (%)]	12 (14.6)	20 (16.9)	

with different treatment regimens. Ozyilkan et al. (1999) compared a combination of CS and amikacin with imipenem and determined a 60% success rate for both treatments¹⁴. Bodey et al. (1993) investigated the efficacy of CS therapy in 673 neutropenic and non-neutropenic cancer patients and reported a treatment success rate of 76% with CS¹⁸. Winston et al. compared CS and imipenem empirical monotherapies in febrile neutropenic patients and reported success rates of CS and imipenem of 88% and 81%, respectively¹³. Bow et al. (2006) compared PIP-TAZO and cefepime and reported rates without modification of 26.8% and 20.5%, respectively⁴. Viscoli et al. (2006) evaluated febrile neutropenic cancer patients and reported a 51% success rate of the PIP-TAZO monotherapy¹¹. Success rates of treatment without modification were reported to be 53% and 55% for PIP-TAZO and ceftazidime, respectively, and 77% and 74% after modification with vancomycin by Harter et al. (2006)⁵. The latter was a prospective study and no significant difference was determined between the efficacies of PIP-TAZO and CS in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. Although the treatment success rate of CS was higher than that of PIP-TAZO (61% and 49%), this was not a statistically significant finding ($p=0.247$). These results are in agreement with those in previous studies, but are lower overall compared to the values reported. The lower success rates could be explained by the absolute neutrophil counts $<100 \text{ mm}^3$ in 53% of the patients, neutropenia lasting longer than 7 days in 82% of the patients, treatment modification aimed at the specific pathogen in the presence of microbiologically docu-

mented infection, and the classification of this modification as a treatment failure.

The microorganisms present in febrile neutropenic patients have changed over the last 20-30 years. Since the mid-1980s, gram-positive microorganisms have been a more common cause of infection¹⁹. This is probably due to the increased use of central venous catheters (CVC), treatments that have little effective on gram-positive microorganisms in the initial empirical antibiotic regimens, prophylactic use of quinolones, and the use of chemotherapeutic medications that cause severe oral mucositis and diarrhoea²⁰. The prevalence rates of gram-positive and gram-negative bacteria were comparable by the end of the 1990s, but there was a further peak in gram-negative infections in 2000, together with an increase in the prevalence of resistant gram-negative bacteria²¹. Gram-negative bacteria are predominant at centres where CVC is not common. Klustersky et al. (2007) reported a rate of bacteraemia of 23% in febrile neutropenic patients, and examination of 499 bacteraemic FN patients revealed gram-positive bacteria in 56%, gram-negative bacteria in 33%, and a polymicrobial

aetiology in 9%²². Gupta et al. (2010) investigated 347 febrile neutropenic episodes and determined bacteraemia in 92 patients (27%), consisting of gram-negative bacteria in 64% and gram-positive bacteria in 36%²³. In the study by Paul et al. (2007) of febrile neutropenic patients between 1988-2004, 50% of the infections resulted from gram-negative bacteria²⁴. We determined that bacteraemia and fungaemia were present in 41% (CS %36.5, PIP-TAZO %44) of the patients; Gram-negative bacteria accounted for 48% of cases, gram-positive bacteria for 41%, and yeast for 3%. Compared with data from the literature, the present rates are high. This situation can be explained by majority of the participants in the present study had acute leukaemia and ANC values were $<100 \text{ mm}^3$. Blood circulation infections develop mostly in patients with acute leukaemia and underlying haematological malignancy is known to increase the development of bacteraemia. In addition, the state of neutrophil count below $100/\text{mm}^3$ and its duration over days increases the rates of serious infections and bacteraemia. The lower rates of gram-positive bacterial infection could be due to the early use of glycopeptide combinations, reduced use of CVC, the frequent use of beta-lactam antibiotics, and the reproduction of hospital-acquired resistant gram-negative bacteria. The rate of CVC use is lower in the Koçaeli Medical Faculty Education and Research Hospital because of the known complications, poor CVC control, and socio-economic factors; this intervention was maintained only for patients with severe venous route problems. Only 14 patients had a CVC in this study.

Table 4		Factors affecting the success of treatments in febrile neutropenic episodes.			
	Successful (n=49)	Successful with modification (n=59)	Unsuccessful (n=82)	p-value	
Antibiotics					
Cefoperazone-sulbactam	22 (44.9)	28 (47.5)	32 (34.8)	0.247	
Piperacillin-tazobactam	27 (55.1)	31 (52.5)	60 (65.2)		
Sex [n, (%)]					
Male	32 (65.3)	32(54.2)	54 (58.7)	0.506	
Female	17 (34.7)	27 (45.8)	38 (41.3)		
Primary disease [n, (%)]					
AML	29 (59.2)	41 (69.5)	64 (69.6)	0.248	
ALL	6 (12.2)	7 (11.9)	17 (18.5)		
Lymphoma	9 (18.4)	10 (16.9)	8 (8.7)		
MDS	3 (6.1)	1 (1.7)	2 (2.2)		
MM	2 (4.1)	0	1 (1.1)		
Remission status [n, (%)]					
In remission	43 (87.8)	49 (83.1)	57 (62)	0.001	
Not in remission	6 (12.2)	10(16.9)	35 (38)		
Neutrophil count [cells/mm³, n, (%)]					
<100	21 (42.9)	36 (61)	48 (52.2)	0.001	
100-500	16 (32.7)	14 (23.7)	12 (13)		
>500	12 (24.5)	9 (15.3)	32 (34.8)		
Duration of neutropenia [(days, n, (%)]					
<7	32(65.3)	51 (86.4)	81 (88)	0.002	
≥7	17 (34.7)	8 (13.6)	11 (12)		
Type of infection [n, (%)]					
MDI	11 (22.4)	24 (40.7)	54 (58.7)	0.001	
CDI	10 (20.4)	19 (32.2)	18 (19.6)		
FUO	28 (57.1)	16 (27.1)	20 (21.7)		

AML (Acute myeloid leukaemia), ALL (Acute lymphoblastic leukemia), MDS (Myelodysplastic syndrome), MM (Multiple myeloma), MDI (microbiologically determined infection), CDI (clinically defined infection), FUO (fever of unknown origin).

In summary, we concluded that PIP-TAZO and CS monotherapies were equally effective and safe for the empirical treatment of febrile neutropenic patients. There was no difference between CS and PIP-TAZO for the treatment and side effect. But compared with used CS only three time per a day in the treatment, maybe seen to advantaged according to PIP-TAZO.

CONFLICT OF INTEREST

None to declare

REFERENCES

- Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 176-89.
- Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999;29: 508-14.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical Practice Guideline. *Clin infect Dis* 2011; 52: 56-93.
- Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal Bhet al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 447-59.
- Harter C, Schulze B, Goldschmidt H, Benner A, Geiss HK, Hoppe-Tichy T et al. Piperacillin/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of

- neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 373-9
6. Ghalaut PS, Chaudhry U, Ghalaut VS, Aggarwal S, Sood V, Dixit G. Cefepime versus ceftazidime as empirical therapy for fever in neutropenic patients with haematological malignancies. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2007; 23:104-6.
 7. Klastersky JA. Use of imipenem as empirical treatment of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 393-402.
 8. Oztoprak N, Piskin N, Aydemir H, Celebi G, Akduman D, Keskin AS et al. Piperacillin-tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in cancer patients: results of an open randomized trial at a university hospital. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 761-7.
 9. Lamoth F, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Re-assessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 785-7.
 10. Toya T, Nannya Y, Narukawa K, Ichikawa M, Kurokawa M. A comparative analysis of meropenem and doripenem in febrile patients with hematologic malignancies: a single-center retrospective study. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 228-32
 11. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F et al. International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 212-6.
 12. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51
 13. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 576-83.
 14. Ozyilkcan O, Yalcintas U, Baskan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam- cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999; 14: 15-9.
 15. Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J, Warren R, Newland AC, Bint AJ et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 843-54
 16. Viscoli C, Costagnolia E. Prophylaxis and empirical therapy of Infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010; 3793-807.
 17. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, Emecen M, Erdem E, Kebudi R. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 579-83.
 18. Bodey GP, Rolston KV. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother* 2001; 7: 1-9
 19. Bodey GP, Elting LS, Narro J, Koller C, O'Brien S, Estey E et al. An open trial of cefoperazone plus sulbactam for the treatment of fever in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 141-52.
 20. Safdar A, Bodey G, Armstrong D. Infections in patients with cancer overview. In: Safdar A, ed. *Principles and practice of cancer infectious diseases*. New York, New York: Springer Science 2011; 3-15.
 21. Ortega M, Rovira M, Almela M, Marco F, de la Bellacasa JP, Martínez JA et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 2005; 84: 40-6
 22. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30: 51-9.
 23. Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol* 2010; 27: 1037-45.
 24. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J* 2007; 9 : 424-9

Original

Francisco J. Gómez-Romero
J. Manuel Gómez-García
Mercedes Arencibia-Jiménez
José Antonio Delgado-de los Reyes
Ruth Sarmiento-Sempere
Isidro García-Abad
Ramón Vicedo-Cano
Gerardo Pérez-Torregrosa
Juan Francisco Navarro-Gracia

Conocimientos y aptitudes del personal sanitario frente a sospecha de caso de enfermedad por el virus del Ébola

Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Elche, Alicante

RESUMEN

Introducción. El último brote de la enfermedad por el virus del Ébola, constituyó un precedente a la hora de evidenciar la necesaria formación del personal sanitario para posibles eventualidades de casos sospechosos de enfermedades contagiosas. Se precisa estudiar el nivel de cualificación del personal sanitario ante dichas situaciones.

Material y métodos. Estudio descriptivo mediante encuesta post-taller al personal sanitario de un departamento de salud de la Comunidad Valenciana sobre los conocimientos y aptitudes adquiridos tras la formación.

Resultados y conclusiones. El personal sanitario obtuvo una calificación global de aprobado en la encuesta post-taller, pero con diferencias en cuanto a categorías profesionales y distintos bloques de la formación, cuyas calificaciones podrían ser consideradas como deficientes en algunos casos.

Se debería revisar la formación del personal sanitario periódicamente y calibrar dicha formación a los recursos de los que se dispone para una correcta actuación.

Palabras clave: personal sanitario, ébola, formación, conocimientos, aptitudes.

Knowledge and attitudes of healthcare workers towards a suspect case of Ebola virus disease

ABSTRACT

Introduction. The last outbreak of the Ebola virus disease, was a precedent to demonstrate the necessary training of

healthcare personnel for possible eventualities of suspected cases of infectious diseases. It is required to study the level of qualification of healthcare workers in such situations.

Methods. Descriptive study using post-workshop survey of healthcare workers in a Valencian Community health department on acquired knowledge and skills after training.

Results and conclusions. Healthcare personnel received an overall passing score on the post-workshop survey, but with differences in occupational categories and different blocks of training. The ratings could be considered deficient in some cases. It should be reviewed periodically training health personnel and calibrate such training to the resources available for proper operation.

Keywords: health personnel, ebola, training, knowledge, skills.

INTRODUCCIÓN

El virus del Ébola, es un virus ARN monocatenario negativo, del orden Mononegavirales, familia Filioviridae, género filovirus y especie Ebolavirus, del que actualmente se conocen 5 cepas diferentes. También conocida como fiebre hemorrágica del Ébola, es uno de los virus con una tasa de mortalidad más alta, pudiendo llegar la tasa de letalidad al 90 %¹. El ser humano lleva luchando contra la Enfermedad por Virus Ébola (EVE), desde su primer brote en 1976 en el sur de Sudán y en Yambuku en la actual República Democrática del Congo, por donde discurre el río Ébola, del que toma su nombre². Su evolución durante estos 40 años, se podría resumir en función de la magnitud de cuatro brotes importantes: en 1995 hubo 250 fallecidos en Zaire, en 2001-2002 hubo 224 fallecidos en Uganda, en Congo en 2003-2004 hubo 128 fallecidos y en 2007 en Congo hubo 187 fallecidos³.

A diferencia de estos brotes, el actual, que se inició en Diciembre de 2013³, se ha caracterizado por ser un brote sin precedentes tanto por su extensión, ya que ha afectado a 10 países⁴, su alta incidencia (con 15.205 casos confirmados y 3.955

Correspondencia:
Francisco J. Gómez-Romero
Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante. Camí de l'Almazara, 11, 03203. Anexo 2. Medicina Preventiva.
Tfno: 966616175.
Email: gomez_framom@gva.es

muertes) según el último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶ y su proporción elevada de casos en profesionales sanitarios: 337 de los que han fallecido 181 de ellos⁶.

España contó con el primer caso no importado de infección por un contagio secundario a una atención sanitaria que se presuponía adecuada y con un control exhaustivo de prevención del riesgo biológico que, a priori, no fue del todo eficaz⁷.

Durante todo el tercer trimestre del año 2014 existió una gran alarma social en España debido a este caso, junto con la controversia en los servicios sanitarios sobre los diversos protocolos de actuación⁸.

El campo de la actuación frente a casos sospechosos de ébola en países occidentales está aún en desarrollo y por ello, el impacto de una eventual pandemia podría reflejar si el personal sanitario (PS) está lo suficientemente preparado. Surge, por tanto, la necesidad de analizar los conocimientos y aptitudes del PS respecto a esta enfermedad y su capacitación para hacerle frente con los recursos de los que dispone.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal a través de una encuesta "ad hoc" realizada al PS del Departamento de Salud de Elche – Hospital General después del desarrollo de talleres obligatorios sobre EVE impartidos por el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Elche entre los meses de Octubre y Diciembre de 2014. Se realizaron un total de 19 talleres de dos horas de duración cada uno, siendo 6 de ellos en el propio Hospital y el resto en los 6 Centros de Salud del Departamento con sesiones de mañana y tarde para los distintos turnos. En los talleres se detallaban los conocimientos necesarios sobre epidemiología, patogenia, transmisión y prevención de dicha enfermedad⁸.

Para recoger los conocimientos y aptitudes del personal sanitario, después de cada taller, se realizó un cuestionario "ad hoc" de forma anónima y voluntaria a todo el personal asistente. El cuestionario constaba de 20 preguntas con una única respuesta correcta sobre conocimientos obtenidos en el taller y 7 preguntas de satisfacción sobre el taller de formación con respuestas valoradas mediante escala Likert (anexo 1).

Se dividió el cuestionario en varios apartados según los intereses del estudio. Para conocer la procedencia de las encuestas y su filiación personal: edad, sexo, categoría profesional y años de experiencia laboral; para la valoración de los conocimientos de Epidemiología: preguntas 1, 2, 3, 9 y 10; Patogenia y transmisión: preguntas de 4 a 8; Prevención y tratamiento: preguntas de 11 a 15; Supuestos prácticos: de 16 a 20. De cada categoría profesional, se obtuvo la media y mediana de las 20 preguntas y la media y mediana de las 5 preguntas de cada bloque temático del taller.

Para la valoración de la satisfacción personal sobre el taller de formación, se realizaron siete primeras preguntas con respuestas de 1 a 5, siendo 1 nada satisfecho y 5 muy satisfecho.

La pregunta 8 sobre recomendación del taller al resto de PS, era contestada de forma dicotómica (Si o No) y la pregunta 9 sobre valoración del nivel de satisfacción general con el taller fue respondida de 1 a 10, siendo 1 muy insatisfecho y 10 totalmente satisfecho.

Las variables se describen como media, mediana y desviación estándar (D.E). Se comprobó la normalidad de las variables con el test de Shapiro-Wilk que determinó el uso de test paramétricos (Anova) o no paramétricos (Kruskal-Wallis) para comprobar si hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los distintos grupos del PS y las calificaciones de los bloques del taller. Se usó para el análisis estadístico el programa R Core Team 2014.

RESULTADOS

El total de asistentes a los talleres fue 528 participantes, distribuidos por categoría profesional: administración, 50 (9%); auxiliar de enfermería, 35 (7%); celador, 42 (8%); enfermería, 158 (30%); facultativos, 157 (30%); limpieza, 21 (4%) y otros, 65 (12%).

Los cuestionarios recogidos han sido 207, siendo una tasa de respuesta de 39,2% del total de asistentes a los talleres. Según categoría profesional, contestaron: administración, 25 (50%); auxiliar de enfermería, 11 (31,4%); celador, 8 (19%); enfermería, 58 (36,7%); facultativos, 59 (37,6%); limpieza, 21 (100%); otros 25 (38,4%). El 61,6% fueron mujeres, siendo similar su distribución por categoría profesional. La edad de los encuestados es de 46,3 años de media (D.E: $\pm 9,38$), una mediana de 48 años de un total de 184 encuestas respondidas a esta pregunta por los participantes, ya que 23 de las encuestas recibidas de los participantes no habían cumplimentado la edad. La experiencia laboral de los que respondieron la encuesta es de 19,34 años de media (D.E: $\pm 9,63$) y una mediana de 20 años trabajados.

Los resultados del cuestionario sobre los conocimientos adquiridos en el taller, se analizaron según la categoría profesional del PS (tabla 1). La media y mediana de la calificación global obtenida por el PS del cuestionario son similares (14 de 20), aunque por categorías profesionales hubo variaciones. De las 20 preguntas acerca de los conocimientos globales todos los colectivos contestaron de media correctamente más de 10 preguntas, que sería el hipotético aprobado. La puntuación media global de cada bloque fue: 4,2 tanto en epidemiología como en patogenia y transmisión, 3,2 en prevención y tratamiento y 2,4 en supuestos prácticos.

Las calificaciones globales más altas del PS fueron para enfermería y facultativo, siendo escasas las diferencias en todos los bloques entre ambas categorías, excepto en el bloque de epidemiología donde fueron más considerables. Las calificaciones más bajas, tanto por temática como de forma general, corresponden a las categorías profesionales de auxiliar de enfermería y limpieza. El personal administrativo y celador, grupos pertenecientes y colaboradores del protocolo de EVE,

Tabla 1 Conocimientos del Profesional Sanitario. Calificación de cuestionario.

Bloques del taller (calificación sobre 5)		Personal sanitario														p-valor*		
		Global		Administrativo		Auxiliar		Celador		Enfermería		Limpieza		Médico			Otros	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
		207	100	25	12,1	11	5,4	8	3,8	58	28,1	21	10,3	59	28,6	25	11,6	
Epidemiología	Media (DE)	4,2 (±0,9)		4,3 (±0,8)		3,7 (±1,2)		4,1 (±0,6)		4,2 (±1)		3,4 (±1)		4,5 (±0,6)		3,9 (±0,9)		< 0,001
	Mediana	4		4		4		4		4		3		5		4		
Patogenia y transmisión	Media (DE)	4,2 (±1)		4 (±1)		3,8 (±1,3)		4 (±1)		4,5 (±0,7)		3 (±1,4)		4,5 (±0,79)		4,1 (±0,9)		< 0,001
	Mediana	5		4		4		4		5		3		5		4		
Prevención y tratamiento	Media (DE)	3,2 (±1)		3,2 (±1)		2,8 (±0,7)		3,2 (±1)		3,5 (±0,9)		2,1 (±1,4)		3,3 (±0,8)		3,3 (±1)		< 0,001
	Mediana	3		4		3		3		4		2		4		3		
Supuestos prácticos	Media (DE)	2,4 (±1)		2,4 (±1)		2,4 (±0,9)		2,3 (±0,4)		2,5 (±1,1)		2,5 (±1,2)		2,3 (±1)		2,2 (±1)		0,82
	Mediana	2		3		2		2		2		2		2		2		
Nota Global (sobre 20)	Media (DE)	14 (±2,6)		14 (±2,3)		12,7 (±2,6)		13,6 (±1,6)		14,8 (±2,1)		11,2 (±3,9)		14,7 (±2)		13,5 (±2,5)		< 0,001
	Mediana	14		14		12		13,5		15		11		15		14		

* Los p-valor corresponde al resultado del test Kruskal-Wallis de la categoría profesional sobre cada uno de los bloques del taller.

DE = desviación estándar

obtuvo unas calificaciones por encima o igual a la media del resto del PS. Para todos los bloques temáticos del taller, se obtuvo un p-valor estadísticamente significativo con respecto al PS, excepto en el bloque de supuestos prácticos, donde el personal de limpieza obtuvo la mejor calificación comparado con el resto de categorías profesionales, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,82$).

En cuanto a la valoración de la satisfacción y las aptitudes adquiridas en la formación del taller (datos no mostrados en tabla), el PS puntuó con un 7,7 de media y un 8 de mediana la calificación global del taller. Las preguntas sobre satisfacción obtuvieron una calificación media de 4,1 de media y 4,3 de mediana sobre 5, siendo un 96,45% el PS que respondió de forma positiva a la recomendación al resto de PS de realizar el taller sobre EVE.

La satisfacción del PS al realizar este tipo de talleres, arroja una buena disposición a mejorar sus conocimientos sobre EVE por las observaciones descritas en el cuestionario, animando a una mayor proporción de talleres, de más temáticas y más tiempo dedicados a ellos.

DISCUSIÓN

Los conocimientos de epidemiología, patogenia, transmisión y medidas preventivas parecen estar asentados en el PS, aunque con diferencias según la categoría profesional. El personal de limpieza comparado con el resto de categorías profesionales obtuvo la calificación global mas baja. Los PS con mejor calificación son enfermería y facultativo médico, destacando el

primero ligeramente en patogenia y transmisión y supuestos prácticos, y obteniendo el segundo una calificación más alta en epidemiología. Un pilar fundamental en el protocolo planteado en nuestro departamento, para la detección de sospecha de casos de EVE, es el personal administrativo. Destacó en las calificaciones con respecto a otras categorías, a pesar de no haber sido entrenado ni realizado con anterioridad ninguna formación.

No obstante, cuando se evaluaron los supuestos prácticos existe alrededor de un 50% de fallos en la mayoría de categorías. Estos hallazgos pueden tener importantes implicaciones ya que, algunos casos secundarios ocurridos por todo el mundo fueron posiblemente infectados al retirarse los equipos de protección individual. Las dudas o carencias en los planes de actuación para resolver adecuadamente casos reales, y no en simulacros, refleja una necesidad de formación del personal sanitario para una gestión eficiente y eficaz de casos sospechosos de Ébola⁹⁻¹¹, a pesar de haber encontrado protocolos¹²⁻¹⁵ que determinan las acciones pertinentes para evitar contagios por el virus del Ébola por parte del Center for Disease Prevention and Control (CDC) y del European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).

Este estudio se propuso como finalidad la formación en casos sospechosos de EVE. Aunque permanece como un desafío a resolver, contribuye al conocimiento existente en el PS al no encontrarse similares, siendo uno de los primeros estudios en examinar los conocimientos adquiridos ante estos casos de fiebres hemorrágicas.

Es necesario considerar la imposibilidad de comparar estos resultados con otros departamentos de salud ya que, se desco-

noce si han realizado las mismas acciones formativas encaminadas a empoderar de dicho conocimiento a los PS para una eficaz respuesta frente a casos sospechosos de EVE. Tampoco se podría saber si estos resultados podrían ser concluyentes sobre el personal sanitario que no ha recibido entrenamiento ni formación frente a la prevención al virus del Ébola, ni sobre los participantes que realizaron los talleres pero que decidieron no realizar el cuestionario, ya que era de carácter anónimo. Otra posible limitación de este estudio podría recaer en el hecho de ser un cuestionario voluntario, ya que sería posible que solo aquellos interesados en la temática pudieran haber contestado a la misma.

La tasa de respuesta a los cuestionarios en personal sanitario suele ser baja¹⁶⁻¹⁷ y ningún estudio de los que se analizaron llegaba al 60%. No obstante, habría que tener en cuenta que algunas categorías profesionales contaban con un número de participantes reducido que contestaron a la encuesta con respecto a otras categorías. Así pues, un 39,2% de tasa de respuesta a la encuesta realizada en este estudio, se podría considerar un resultado sólido.

En una revisión de la Cochrane se infiere que el interés de la temática para los destinatarios de las encuestas puede duplicar la tasa de respuestas si la encuesta es on-line¹⁸. La principal ventaja de realizar este cuestionario "ad hoc" es la rapidez en conseguir resultados y su bajo coste, ya que en un proceso de validación hubiese aumentado el tiempo dedicado, como la prolongación del estudio de manera considerable y de esta manera podría haber sido inviable.

A pesar de estas limitaciones, este estudio contribuye a reconocer que los conocimientos y aptitudes del personal sanitario de este Departamento de Salud respecto a casos sospechosos de EVE podrían ser deficientes en algunos apartados, aunque se haya obtenido una calificación global de aprobado en la realización de la encuesta post-taller. Además, se deberían adaptar los recursos disponibles para una correcta actuación frente a esta y otras posibles enfermedades contagiosas.

Se necesitan investigaciones adicionales para determinar definitivamente si el personal sanitario ha asumido estos conocimientos ante casos sospechosos de EVE, pues los informes han afirmado que se trata de epidemias que pueden ser cíclicas, y se debe asegurar una eficaz respuesta ante estos casos. Sería importante reexaminar estas aptitudes de manera periódica y siempre por personal entrenado y formado para ello. Estos resultados no apoyan las fuertes recomendaciones del CDC¹² de una formación exhaustiva y necesidad de riguroso entrenamiento para trabajadores de la salud en poner y quitar el equipo de protección individual, quizá debido a la baja percepción de la llegada a nuestra zona geográfica de casos sospechosos¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Centro de prensa de la OMS. Enfermedad por virus del Ébola. Fact sheet N°103. Agosto 2015. Disponible en: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>
2. Zhang L, Wang H. Forty years of the war against Ebola. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014;15(9):761-765
3. OMS. Emergencies preparedness, response. Septiembre 2014. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/ebola-6-months-guinea-chart-big.png>
4. OMS. Informe de la situación del brote de Ebola. Octubre 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/ebola/ebola-situation-reports>
5. OMS. Informe sobre ébola a 14 de Octubre de 2015. <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-14-october-2015>
6. OMS. Unprecedented number of medical staff infected with Ebola. 25 de Agosto de 2014. <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/25-august-2014/en/>
7. OMS. Emergencies preparedness, response. Enfermedad por virus del Ébola en España. Octubre de 2014. <http://www.who.int/csr/don/09-october-2014-ebola/es/>
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Información sobre el brote de enfermedad por virus Ebola (EVE). Información adicional para profesionales sanitarios. Octubre 2015. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/infProfesionales.htm>
9. McCarthy M. US to "rethink" Ébola infection control after nurse falls ill. *BMJ* 2014;349:g6240.
10. Feistritzer NR, Hill C, Vanairsdale S, Gentry J. Care of patients with Ébola virus disease. *J Contin Educ Nurs* 2014;45(11):479-81.
11. With strengthened guidelines for health care workers, the CDC ups its game against the deadly Ébola virus. *ED Manag* 2014;26(12):133-6.
12. Center for Disease Prevention and Control. Infection Prevention and Control Recommendations for Hospitalized Patients with known suspected Ebola Hemorrhagic Fever in U.S. Hospitals. Disponible en <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/infection-prevention-and-control-recommendations.html>
13. World Health Organization, Genève. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Care of patients with suspected or confirmed filovirus in health care settings, with focus on ebola. http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus_infection_control/en/
14. European Center for Disease Prevention and Control. ECDC fact sheet. Ebola and Marburg fever. Diciembre 2014. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/ebola_marburg_fever/Pages/tutorial-ppe.aspx
15. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/protocolos.shtml>
16. Fincham JE. Response rates and responsiveness for surveys, standards and the Journal. *Am J Pharm Educ* 2008;72(2):43.
17. Aerny Perreten N, Domínguez-Berjón MF, Astray Mochales J, Esteban-Vasallo MD, Blanco Ancos LM, Lópaz Pérez MA. Tasas de respuesta a tres estudios de opinión realizados mediante cuestionarios en línea en el ámbito sanitario *Gac Sanit* 2012;26(5):477-479

18. Edwards PJ, Roberts I, Clarke MJ, DiGiuseppi C, Wentz R, Kwan I et al. Methods to increase response to postal and electronic questionnaires. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: MR000008.
19. Godoy P, Mayoral JM, Sierra MJ, Aragonés N, Cano R, Pousa A et al. El brote de Ébola: la crisis local no debe impedir ver el grave problema en África occidental. *Gac Sanit* 2015;29(1):1-3.

Anexo 1

	Encuesta de conocimientos post-taller de formación. prevención frente al virus de Ébola
--	--

Categoría profesional: _____ Sexo _____ Edad _____

1. ¿Cual es el mecanismo principal de transmisión del Ébola?

- a) Por aire
- b) Por alimentos
- c) Por contacto directo con sangre y secreciones
- d) Todas

2. ¿Cual es el riesgo para los ciudadanos en España en relación con el actual brote?

- a) Menos de 1/10000. (alto)
- b) Menos de 1/1000. (muy alto)
- c) Menos de 1/1000000. (muy bajo)
- d) Menos de 1/100000. (bajo)

3. ¿Cuales son las medidas básicas para evitar el contagio?

- a) Las normas básicas de higiene (lavado de manos)
- b) Evitar el contacto directo con la sangre
- c) Frotación de manos con solución alcohólica al 70%
- d) Todas son correctas

4. ¿Qué es la higiene de manos?

- a) Lavarse las manos con jabón antiséptico
- b) Descontaminarse las manos
- c) Frotado de las manos con solución alcohólica al 70%
- d) Todas son correctas

5. ¿Cuándo se debe realizar la higiene de manos en la atención a un paciente sospechoso de Ébola?

- a) Antes y después de la atención al paciente y siempre que haya habido contacto con sangre o secreciones
- b) Antes de realizar cualquier técnica aséptica
- c) Siempre que haya habido contacto con el entorno del paciente
- d) Todas son correctas

6. ¿Quien debe realizar una correcta higiene de manos en la atención a un paciente sospechoso de Ébola?

- a) Todo personal sanitario en contacto con el paciente
- b) Solo los médicos
- c) El paciente y sus familiares
- d) a y c son correctas

7. ¿El uso de guantes puede sustituir a la higiene de manos en la atención de pacientes sospechosos de Ébola?

- a) Sí, cuando no hay lavabos cerca
- b) Sí, si me cambio de guantes a menudo
- c) No, nunca.
- d) a y b son correctas.

8. ¿Hay riesgo de contagio ante un pinchazo accidental de un paciente sospechosos de Ébola?

- a) No, la sangre no es contagiosa
- b) Sí, si el pinchazo es profundo
- c) No, si el pinchazo es superficial
- d) Sí, siempre

9. Señale la respuesta incorrecta:

- a) El virus puede mantenerse activo máximo 48 horas en superficies
- b) El coeficiente de transmisión del Ebola en África esta entre 1.4 y 1.7 y en España es muy inferior a estos datos.
- c) Los desinfectantes (cloro, alcohol) matan el virus
- d) Los pacientes sin síntomas de Ébola contagian la enfermedad

10.Cuál es la distancia de seguridad ante un caso sospechoso de VE?

- a) 3 metros.
- b) 50 centímetros.
- c) 1.80 metros
- d) No hay ninguna distancia de seguridad.

11. ¿Qué productos o tratamientos son capaces de eliminar el virus?

- a) La lejía a diluida al 1/100.
- b) El alcohol de 70°.
- c) La incineración.
- d) El lavado a temperaturas superiores a 80°C
- e) Todas las anteriores.

12. ¿Qué medidas te parecen correctas ante un contacto de alto riesgo?

- a) Cuarentena en un hospital.
- b) Cuarentena en domicilio.
- c) Toma de temperatura durante 21 días.
- d) Aviso inmediato si presentan fiebre mayor de 37.7 grados.
- e) Todas las anteriores.

13. ¿Qué contacto sería de alto riesgo?

- a) Conversación a 2 metros sin contacto real.
- b) Atención directa a paciente que tose o vomita con el EPI apropiado y sin incidencias de aislamiento.
- c) Persona que ha compartido la sala de espera con el enfermo.
- d) Contacto doméstico íntimo sin medidas de protección.
- e) Personal de ambulancia que transportó al enfermo con medidas de protección.

14. ¿Qué contacto sería de bajo riesgo?

- a) Pinchazo accidental con sangre de paciente con virus de Ebola.
- b) Atención a un paciente de EVE con vómitos, usando el EPI, pero con una incidencia grave (tocarse los ojos) al quitarse el traje.
- c) Persona que iba en el asiento de detrás en un viaje de avión donde viajaba un enfermo de Ébola.
- d) Saludo ocasional (dar la mano) a un enfermo de Ébola en el 2º día de comenzar la fiebre.

15. Señale cual de estas afirmaciones según la definición de caso de Ébola es incorrecto:

- a) Solo criterios clínicos: fiebre 37.6, vómitos.
- b) Solo criterios epidemiológicos: Estancia hace menos de 21 días en Guinea Conakry, Liberia o Sierra Leona.
- c) Criterio clínico: fiebre y malestar general y criterios epidemiológicos: contacto con caso en investigación o confirmado hace menos de 21 días.
- d) a y b son incorrectas.

16. Paciente que esta cerca de un caso confirmado de Ebola en la sala de espera del centro sanitario, sin mantener contacto físico y a menos de un metro de distancia (silla con silla). ¿Como lo consideramos?

- a) Contacto de Bajo riesgo.
- b) Contacto de Alto riesgo
- c) No tendríamos que censarlo para el seguimiento
- d) Se considera contacto

17. Acompañante de un posible caso de Ebola en la sala de espera del centro sanitario que esta sin mantener contacto físico y a menos de un metro de distancia (silla con silla) de otros pacientes. ¿Como lo consideramos?

- a) Contacto de Bajo riesgo
- b) Contacto de Alto riesgo
- c) No tendríamos que censarlo para el seguimiento
- d) Se considera contacto

18. En el supuesto anterior, ¿Cómo consideramos a los otros pacientes?

- a) Contacto de Bajo riesgo
- b) Contacto de Alto riesgo
- c) No tendríamos que censarlo para el seguimiento
- d) Se considera contacto

19. Señale la secuencia correcta de extracción del EPI

- a) Mascarilla quirúrgica con pantalla, guantes de látex, traje impermeable, calzas y guantes de vinilo o nitrilo.
- b) Traje impermeable, guantes de látex mascarilla quirúrgica con pantalla, calzas y guantes de vinilo o nitrilo.
- c) Guantes de látex, mascarilla quirúrgica con pantalla, traje impermeable, calzas y guantes de vinilo o nitrilo.
- d) Guantes de látex, traje impermeable, mascarilla quirúrgica con pantalla, calzas y guantes de vinilo o nitrilo.

20. Señale la secuencia correcta de colocación del EPI

- a) Traje impermeable, guantes de látex mascarilla quirúrgica con pantalla, calzas y guantes de vinilo o nitrilo.
- b) Mascarilla quirúrgica con pantalla, guantes de látex, traje impermeable, calzas y guantes de vinilo o nitrilo.
- c) Calza, traje impermeable, mascarilla quirúrgica con pantalla, guantes de vinilo o nitrilo y guantes de látex.
- d) Calza, traje impermeable, mascarilla quirúrgica con pantalla, guantes de látex y guantes de vinilo o nitrilo.

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN.

Fecha. Nº encuesta. Sexo. Años de experiencia laboral.

1. Considero que es necesaria la formación del personal sanitario frente al Virus de Ebola.

1. 2. 3. 4. 5.

2. Creo que ha sido acertado orientar la formación de la forma más práctica posible.

1. 2. 3. 4. 5.

3. Considero que este Taller ha mejorado mis conocimientos sobre la prevención frente al VE.

1. 2. 3. 4. 5.

4. Creo que me ayudará a mejorar mi seguridad si tengo que atender casos sospechosos de Ebola.

1. 2. 3. 4. 5.

5. Estoy satisfecho/a con la atención que ha recibido por parte de personal docente.

1. 2. 3. 4. 5.

6. Estoy satisfecho/a con los materiales y métodos utilizados.

1. 2. 3. 4. 5.

7. Estoy satisfecho/a con el trato recibido en general.

1. 2. 3. 4. 5.

8. Si pudiera, recomendaría hacer el Taller a otras personas.

Sí:

No:

9. Díganos su nivel de satisfacción general con el Taller (1=muy insatisfecho, 10=totalmente satisfecho)

Nota general:

10. Por favor, apórtenos sugerencias para mejorar el Taller (escribir comentarios)

Mercedes Treviño¹
Isabel Losada²
Begoña Fernández-Pérez³
Amparo Coira⁴
María F. Peña-Rodríguez⁵
Xurxo Hervada⁶
Grupo de Estudio de la
SOGAMIC para el estudio de
resistencias en Galicia*

Vigilancia de la sensibilidad a antimicrobianos de *Escherichia coli* productor de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia

¹Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

²Servizo de Epidemioloxía. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

³Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo.

⁵Servicio de Microbiología. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.

⁶Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Santiago de Compostela.

RESUMEN

Introducción. *Escherichia coli* es el microorganismo responsable de la mayoría de las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias. Nuestro propósito fue conocer la sensibilidad de *E. coli* asociado a ITU en Galicia y considerar los antibióticos más apropiados para su tratamiento empírico.

Métodos. Estudio retrospectivo durante el período 2011-2012 de los aislamientos de *E. coli* en muestras de orina procedentes de prácticamente toda la población gallega. Se recogieron variables demográficas, concentración mínima inhibitoria y categoría de interpretación para: amoxicilina/clavulánico, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, fosfomicina y nitrofurantoina. La identificación y estudios de sensibilidad se realizaron principalmente mediante sistemas automatizados. La interpretación de los resultados se realizó de acuerdo con los criterios de CLSI.

Resultados: En el período estudiado se aislaron 55.046 *E. coli* en ITU. Los porcentajes de resistencia fueron: cotrimoxazol 30%; ciprofloxacino 33%; amoxicilina/clavulánico 23% y del 10% para cefalosporinas de 3ª generación. Fosfomicina y nitrofurantoina son los que mantienen mayor actividad, con más de un 96% de sensibilidad en nuestro estudio. La tendencia lineal de las resistencias en relación a la edad fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) y también lo fue en relación al sexo masculino ($p < 0,00001$) para todos los antibióticos.

Conclusiones. En Galicia los antibióticos más activos frente a *E. coli* asociado a ITU son fosfomicina y nitrofurantoina por lo que deberían ser considerados como tratamiento empírico de elección de la ITU comunitaria no complicada por *E. coli*.

Palabras clave: *E. coli*, infecciones urinarias, resistencia, tratamiento empírico

Surveillance of antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* producing urinary tract infections in Galicia (Spain)

ABSTRACT

Introduction. *Escherichia coli* is the microorganism responsible for most of the community-acquired urinary tract infections (UTI). Our purpose was to determine the susceptibility of *E. coli* associated with UTI in Galicia and consider the most appropriate antibiotics for empirical treatment.

Methods. Retrospective study during the period 2011-2012 of the isolation of *E. coli* in urine samples from almost all the Galician population. Demographic variables, minimum inhibitory concentration, and reading data were collected: amoxicillin-clavulanate, cefotaxime, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, cotrimoxazole, nitrofurantoin and fosfomicin. The identification and susceptibility studies were mainly conducted by automated systems. The interpretation of the results was performed according to CLSI criteria.

Results. During the study period 55,046 *E. coli* were isolated in UTI. The percentages of resistance were: cotrimoxazole, 30%; ciprofloxacin, 33%; amoxicillin-clavulanate, 23% and 10% for 3rd generation cephalosporins. Fosfomicin and nitrofurantoin showed the highest activity with more than 96% of susceptibility in our study. The linear trend of resistance regarding age was statistically significant ($p < 0.0001$) as it was regarding males ($p < 0.00001$) for all antibiotics.

Conclusions. In Galicia, the most active antibiotics against *E. coli* associated with UTI are fosfomicin and nitrofurantoin so they should be considered as empirical treatment of choice by the community-acquired UTI not complicated by *E. coli*.

Key words: *E. coli*, urinary tract infection, resistance, empirical treatment.

Correspondencia:
Isabel Losada Castillo
Servizo de Epidemioloxía, Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública
Consellería de Sanidade, Edif. San Lázaro s/n
15703 Santiago de Compostela (A Coruña)
Tfno: 881-546649
E-mail: isabel.losada.castillo@sergas.es

INTRODUCCIÓN

Escherichia coli es un patógeno oportunista que produce un gran número de infecciones que van desde las urinarias hasta meningitis. La mayoría de las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias están causadas por *E. coli*¹.

E. coli posee de forma natural el gen que codifica para una beta-lactamasa cromosómica de clase C, que se expresa a nivel muy bajo y no confiere resistencia de relevancia clínica². Por otra parte, por diferentes mecanismos pueden aparecer resistencias tanto a betalactámicos, como a otros grupos de antibióticos.

El espectro de sensibilidad de *E. coli* a los antimicrobianos más utilizados y su patrón de resistencias en un área seleccionada, puede ayudar a establecer los tratamientos empíricos cuando no se disponga del cultivo y del antibiograma para estudiar las ITU, como sucede algunos casos en Atención Primaria.

El objetivo principal de este estudio fue conocer la situación global en nuestra Comunidad Autónoma en lo que respecta a la sensibilidad del microorganismo más frecuentemente asociado a las ITU comunitarias, *E. coli*, a los tratamientos antibióticos más frecuentemente empleados para su tratamiento. Para ello se llevó a cabo un estudio retrospectivo (2011-2012) en pacientes procedentes del ámbito ambulatorio y de urgencias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron todos los aislamientos de *E. coli* obtenidos de urocultivos procesados en los Servicios de Microbiología de todos los hospitales de Galicia, excepto un hospital comarcal, lo cual supone casi la totalidad de la población gallega. El período del estudio comprendió los años 2011-2012. La procedencia de los pacientes fue ambulatoria o de urgencias. Estos datos se remitieron al Servicio de Epidemiología de la DXIXSP, para su análisis en conjunto.

Las variables recogidas en el estudio fueron: año, hospital de origen, procedencia del paciente, datos de filiación, sexo, edad, fecha de entrada de la muestra en el laboratorio, tipo de muestra (orinas), microorganismo (*E. coli*), concentración mínima inhibitoria (CMI) y categoría de interpretación para: amoxicilina/clavulánico, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, fosfomicina y nitrofurantoina. La elección de esos antibióticos se realizó teniendo en cuenta los principales antibióticos usados para el tratamiento de ITU.

La identificación y estudios de sensibilidad se realizaron mediante el Sistema Vitek 2 (BioMerieux, Francia), MicroScan (Beckman, EEUU). La interpretación de los resultados se realizó de acuerdo con los criterios de CLSI³.

La confirmación de la producción de beta-lactamasas de espectro extendido se realizó por disco-difusión de acuerdo con los protocolos del CLSI. No obstante, el mecanismo de resistencia no queda registrado en los datos extraídos por lo que no podemos obtener conclusiones en relación con este aspecto.

Tabla 1 *E. coli* aislados en orina en 2011/2012 por hospital

Hospital	2011	2012	Total
Burela	506	863	1369
CHOP	3.293	2.772	6.065
CHUAC	3.959	3.668	7.627
CHUO	2.572	2.927	5.499
CHUS	3.183	3.487	6.670
CHUVI	6.888	7.352	14.240
Lucus Augusti	3.240	3.507	6.747
Marcide	2.249	3.183	5.432
O Barco	608	789	1.397
TOTAL	26.498	28.548	55.046

Tabla 2 Número de aislamientos, incidencia (aislamientos por cien mil habitantes) en el bienio e Índice de masculinidad en Galicia durante 2011 y 2012, por grupo de edad.

Grupo edad	Aislamientos	Incidencia	Índice de masculinidad
0 a 4	2.278	2.039,2	0,7
5 a 14	1.575	737,2	0,1
15 a 44	10.323	952,7	0,1
45 a 64	10.896	1.459,0	0,3
65 a 74	8.640	2.994,6	0,3
Más de 75	21.324	6.196,0	0,3
Desconocido	10	-	0'4
TOTAL	55.046	1.973,7	0,2

Los datos fueron procesados con el programa Excel y el análisis estadístico con la aplicación EPIDAT 4.1.

RESULTADOS

Durante el período del estudio 2011/2012 se aislaron 55.046 *E. coli* en muestras de orinas, 26.498 en 2011 y 28.548 en 2012. La relación de aislamientos aportados por cada hospital se muestra en la tabla 1. Como población se empleó la del padrón continuo de habitantes para Galicia de 2011 y 2012.

Respecto al sexo, el índice de masculinidad por grupo de edad (IM: varones/mujeres) se muestra en la tabla 2, en la que destaca que las ITU son más frecuentes en mujeres y aumentan con la edad. A pesar de la menor frecuencia en hombres, es donde aparecen con más porcentajes de resistencia, en todos

	Amoxi/clav	Cefotaxima	Amikacina	Gentamicina	Ciprofloxacino	Cotrimoxazol	Fosfomicina	Nitrofurantoina
Sexo								
Hombre	31	14,2	2,6	17,4	48,5	32,9	4,1	4,9
Mujer	21	8,9	1,7	11,7	29,3	28,1	2,9	3,4
Grupo de edad (años)								
0 a 4	22,8	3,9	1	5,5	9,0	20,4	0,6	2,0
5 a 14	17,2	2,2	0,4	5,2	8,3	20,5	0,4	1,9
15 a 44	16	4,4	0,7	7,2	16,2	20,7	1,8	2,1
45 a 64	20,2	6,6	1	11,9	27,1	26,4	2,4	3,4
65 a 74	23	9,8	1,6	14,6	37,6	32,9	2,6	3,8
Más de 75	28,3	15,5	3,4	16,6	46,9	37,1	4,8	4,6

Amoxi/clav: amoxicilina/ácido clavulánico.

	Amoxi/clav	Cefotaxima	Amikacina	Gentamicina	Ciprofloxacino	Cotrimoxazol	Fosfomicina	Nitrofurantoina
Hco	18,6	7,6	0	12,7	29,2	27,6	1,8	2,0
CHOP	18,5	10,6	0,30	10,1	27,8	26,1	1,9	1,9
CHUAC	23,8	11,4	nc	13,5	nc	29,5	3,3	3,1
CHUO	28,8	12,7	0,42	14,9	46,5	36,4	5,0	6,1
CHUS	24,1	12,3	0,31	12,2	30,7	30,3	nc	nc
CHUVI	23,2	8,9	0,03	12,1	27,9	27,7	3,2	4,2
Hula	23,4	7,8	0,05	15,9	39,6	35,5	nc	nc
Hfe	18,6	0,7	0,004	11,6	37,5	27,2	2,2	2,4
O Barco	24,3	10,3	0,01	11,3	21,4	35,3	3,6	5,1

Amoxi/clav: amoxicilina/ácido clavulánico.

Hco: Hospital de a Costa de Burela, CHOP: Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, CHUO: Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, CHUVI: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hula: Hospital Universitario Lucus Augusti, Hfe: Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, O Barco: Hospital Comarcal de O Barco.

los antibióticos estudiados, y estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) (tabla 3).

Así mismo, también se destaca en la tabla 3 la no sensibilidad por antibiótico y se observó en todos los antibióticos que la tendencia lineal al aumento de las resistencias en relación a la edad fue estadísticamente significativa ($p < 0,00001$).

El porcentaje global de *E. coli* no sensibles a los diferentes antibióticos analizados fue para: amoxicilina/ácido clavulánico 22,9%, cefotaxima 9,9%, amikacina 1,9%, gentamicina 12,8%, ciprofloxacino 33,1%, cotrimoxazol 30,1%, fosfomicina 3,1% y nitrofurantoina 3,6%. La distribución por hospitales se muestra en la tabla 4. Cabe destacar que en el Área de Xestión Inte-

grada de Ourense (CHUO-O Barco) existe un mayor porcentaje de aislamientos resistentes, que es superior al resto de los hospitales estudiados en todos los antibióticos, excepto en la gentamicina.

DISCUSIÓN

En este trabajo se presentan por primera vez datos para toda Galicia sobre el nivel de resistencias de *E. coli* de origen urinario frente a un grupo de antibióticos seleccionados por su utilidad en las ITU. Debido a que el tamaño de la muestra es grande y a que han participado la práctica totalidad de los la-

laboratorios de Microbiología de la red de hospitales públicos de la Comunidad Autónoma, podemos considerar que los resultados son válidos a la hora de valorar los antibióticos más apropiados para el tratamiento de la ITU en Galicia. De esta forma, sería posible mejorar la eficacia de los tratamientos prescritos, especialmente en la ITU de pacientes ambulatorios.

Una limitación de este estudio es que las muestras de orina de origen comunitario que se envían para estudio microbiológico suelen corresponder a los casos que presentan fallos en el tratamiento inicial, pacientes más complejos o infecciones más graves por lo que es posible que los niveles de resistencia estén sobreestimados en relación con los valores reales en ITU comunitaria no complicada. Una aproximación a estos valores puede obtenerse a partir de los códigos CIAP 2 pai, U70 y U71, registrados en la historia clínica electrónica de Galicia (IANUS), en donde para el año 2012 hubo, en toda la Comunidad Autónoma, 65.451 episodios de consulta de ITU (cistitis y pielonefritis) y en nuestro estudio, en ese año, hubo solamente 28.548 aislamientos. Al comparar con los datos de 2013 y 2014, los resultados son superiores, 67.643 y 66.749, respectivamente.

Aunque la resistencia a los antibióticos en *E. coli* era un problema asociado casi exclusivamente a ITU nosocomial complicada, en la actualidad es un problema cada vez más relevante en la ITU no complicada de origen comunitario. Prueba de ello es el considerable aumento de la misma que se ha producido como se señalan en estudios llevados a cabo en nuestro país⁴⁻⁹. No obstante, los datos aquí presentados también muestran un nivel de resistencia superior a los comunicados en estudios de otros países europeos recientemente realizados^{10,11}.

La resistencia a cotrimoxazol en los aislamientos de Galicia (30%) es bastante más elevada que la publicada en 2007 por Gobernado et al⁴ (26%) y algo inferior a la publicada por Chin et al¹⁰ en el sudeste de Inglaterra en el año 2015, (36,3%) y por Sorlozano et al⁵ en el año 2014 en otras regiones de España (22% en Granada) y similar a la observada en Alemania por Kresken et al¹¹. A pesar de que el cotrimoxazol es un antibiótico considerado como altamente eficaz en el tratamiento de la infección urinaria, siendo el que se asocia a menor tasa de recidivas, no puede recomendarse su uso empírico para ITU comunitaria en Galicia debido a su nivel de resistencia muy por encima del 20%.

Otro antibiótico indicado y muy utilizado desde hace tiempo para el tratamiento de ITU es ciprofloxacino. En este caso el nivel de resistencias encontrado en Galicia (33%) es similar al publicado en otras zonas de España⁵ y mucho más alto que el encontrado en otros países europeos^{10,12} y, como cabría esperar, bastante más alto que el observado por Gobernado⁴ en España en los años 2003-2004 que se encuentra al nivel de los comunicados recientemente por Kresken et al¹¹ en Alemania donde ya no son recomendadas como tratamiento de primera línea para ITU no complicada. Con estos resultados, tampoco ciprofloxacino puede ser aconsejado para el tratamiento empírico de la ITU comunitaria.

Aunque amoxicilina/clavulánico no está contemplado en la mayor parte de las guías como tratamiento de primera línea

para ITU, cada vez se utiliza más debido a las altas tasas de resistencia encontradas en otros antibióticos tradicionalmente usados para este tipo de infecciones (cotrimoxazol y ciprofloxacino). Y tal vez sea esta la razón de los elevados porcentajes de resistencia encontrados para este antibiótico tanto en nuestros datos (22,8%) como en los de Sorlozano et al (>20%)⁵ aunque no tan altos como los de otros países europeos¹⁰. Queda muy lejos la situación descrita hace unos años por Gobernado et al⁶ donde la sensibilidad a este antibiótico se mantenía alrededor del 95%. Esta menor actividad registrada también en otras regiones de España debería conducir a un replanteamiento del uso de este antibiótico como de primera línea.

En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación, aunque no se han incluido en este estudio datos relativos a las de uso oral, sí que podemos analizar los resultados con el fin de inferir, a partir de ellos y de forma aproximada, la situación que tenemos en relación con la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), ya que otros mecanismos de resistencia asociados a este fenotipo son bastante infrecuentes a nivel comunitario. En nuestro caso tenemos valores cercanos al 10%, bastante más altos que los publicados para Inglaterra^{10,12} y ligeramente por encima de los observados en Alemania¹¹. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en España entre 2008 y 2009 el porcentaje de resistencia encontrado frente a cefditoren fue inferior al 5%⁷. Dada la comodidad de la dosificación de las cefalosporinas orales de tercera generación, su eficacia y la alta tasa de resistencias para otros antibióticos clásicamente empleados en el tratamiento de ITU, el uso de cefalosporinas orales de tercera generación es cada vez más habitual lo cual puede conducir a la peligrosa selección de cepas productoras de BLEE. De hecho, en un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada con datos de 2006 a 2012 se ha constatado un aumento de 2 puntos en el porcentaje de *E. coli* productor de BLEE asociado a ITU comunitaria⁵.

Las tasas de resistencia frente a quinolonas, beta-lactámicos y cotrimoxazol, por lo general son más altas en España que en otros países europeos.

Aunque los aminoglucósidos no son antibióticos usados en atención primaria, muchos estudios incluyen los datos de este grupo de antibióticos. En nuestro caso el porcentaje de resistencias se mantiene bajo aunque por encima de los publicados por otros autores en España⁹.

Fosfomicina y nitrofurantoina, dos antibióticos específicamente usados para tratamiento de ITU comunitaria, son los que mantienen mayor actividad con más de un 96% de sensibilidad en nuestro estudio y valores similares o más bajos en otros trabajos^{7,11} convirtiéndose por ello en la actualidad, tratamientos de elección para la ITU comunitaria no complicada.

El análisis de los datos recogidos no aporta información sobre la prevalencia de los episodios de ITU por *E. coli* a los que no les realizaron cultivo y que fueron tratados empíricamente con antibióticos diferentes de fosfomicina y nitrofurantoina con curación de la ITU. Los otros antibióticos presentaron mayor resistencia, pero puede ser que esté sobreestimada porque se trate de resultados obtenidos de episodios tratados que no

evolucionaron bien, de ahí a la petición del cultivo. De todos modos, recientemente, Alrowais et al¹³ informaron de la existencia de una cepa de *E. coli* con alto nivel de resistencia a fosfomicina, originaria de Asia, y que fue importada a EE.UU. Esto tiene relevancia clínica puesto que fosfomicina es ampliamente usada en EE.UU. para tratamiento empírico de las infecciones urinarias en ausencia de antibiograma. Ante esto, se requieren nuevos estudios en el tiempo para ver la evolución de las resistencias a fosfomicina en la comunidad.

La influencia de la edad en las tasas de resistencia asociada a ITU ha sido documentada en numerosas ocasiones principalmente en el grupo de las quinolonas. Los datos del presente trabajo muestran un porcentaje mayor de resistencia a los antibióticos en el grupo de pacientes de mayor edad (>65 años).

De acuerdo con nuestros resultados podemos concluir que los antibióticos más activos frente a *E. coli* asociado a ITU comunitaria son fosfomicina y nitrofurantoina y que, por tanto deberían ser considerados como tratamiento empírico de elección frente a esta enfermedad Galicia.

*GRUPO DE ESTUDIO DE LA SOGAMIC PARA EL ESTUDIO DE RESISTENCIAS EN GALICIA

Francisco José Vasallo. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Lucía Martínez-Lamas. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Isabel Paz. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

María Ángeles Pallarés. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Patricia Alejandra Romero-Jung. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Elisabeth Prieto. Servicio de Microbiología. Hospital da Costa. Burela.

Gael Naveira. Servizo de Epidemioloxía. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Santiago de Compostela.

BIBLIOGRAFÍA

- Sahuquillo-Arce JM, Selva M, Perpiñán H, Gobernado M, Armero C, López-Quilez A et al. Antimicrobial resistance in more de 100.000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender and location. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(3): 1222-8.
- Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(5): 225-34.
- Clinical and Laboratory Standard for Antimicrob Susceptibility Testing; 2012; 19th (M100-S22).
- Gobernado et al. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *2007 Rev Esp Quimioter* 20: 68-76.
- Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42:1033-8.
- Tena D, González-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, de Baranda CS, Seseña G. Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from community diagnosed urinary tract infections during the period 2003-2007. Multicentre study in Castilla la Mancha (Spain). *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:36-42.
- Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marín M, Coronel P, Bouza E; Spanish Urinary Tract Infection Study Group (SUTIS). Comparative in vitro activity of cefditoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67:251-60.
- Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 199-203.
- Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 4-9.
- Chin TL, Alasdair AP, Bowker KE, Elder F, Beck CR, McNulty C. Prevalence of antibiotics resistance in *Escherichia coli* isolated from urine samples routinely referred by general practitioners in a large urban centre in south-west England. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(7):2167-9.
- Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Körber-Irrgang B; Working Party 'Antimicrobial Resistance' of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum β -lactamases and the role of fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:295-300.
- Ironmonger D, Edeghere O, Bains A, Loy R, Woodford N, Hawkey PM Surveillance of antibiotic susceptibility of urinary tract pathogens for a population of 5.6 million over 4 years. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1744-50.
- Alrowais H, McElheny CL, Spsychala CN, Sastry S, Guo Q, Butt AA et al. Fosfomicin resistance in *Escherichia coli*, Pennsylvania, USA. *Emerging Infect Dis* 2015; 21: 2045-7.

Olaia Cores-Calvo¹
Luis Félix Valero-Juan²
Enrique García-Sánchez³
José Elías García-Sánchez^{1,3}
María Inmaculada
García-García¹

Cambios en la epidemiología de las gastroenteritis causadas por *Salmonella* durante 2005-2014 en Salamanca, España

¹Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. España.

²Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. España.

³Área de Microbiología Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. España.

RESUMEN

Introducción. En España no abundan estudios poblacionales actualizados sobre salmonelosis, a pesar de ser una de las etiologías de gastroenteritis agudas (GEAs) bacterianas más habituales en el mundo. El objetivo fue conocer los rasgos epidemiológicos más relevantes de las GEAs producidas por *Salmonella* spp. entre 2005-2014 en Salamanca (España).

Métodos. Estudio descriptivo transversal realizado a partir del archivo informático del Servicio de Microbiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. El cultivo, aislamiento, identificación y serotipificación se realizaron según la metodología habitual.

Resultados. *Salmonella* se aisló en 1.477 pacientes, representando el 47,7% del total de coprocultivos positivos y el 53,3% de todos los ingresos por GEA bacteriana. La prevalencia media fue de 42,1 casos/100.000 habitantes y año. La media de edad fue de 23 ± 28 años y la mediana 7 años. El 40,2% de todos los aislamientos se produjo en menores de 5 años, con una prevalencia media de 45,1 casos/10.000 habitantes y año. Globalmente, el serotipo aislado con más frecuencia fue *S. Typhimurium* con un 57%, seguido por *S. Enteritidis* con un 35,8%.

Conclusiones. La prevalencia de *Salmonella* disminuyó a lo largo del tiempo. El grupo entre 0-4 años presentó la tasa más alta durante todo el periodo. Sin embargo, produjo el mayor porcentaje de hospitalizaciones por GEA bacteriana. El serotipo *S. Typhimurium* ha reemplazado en los últimos años al serotipo *S. Enteritidis* y predomina en pacientes de menor edad. Se aprecia una infranotificación de los casos de salmonelosis producidos en Salamanca a pesar de ser obligatoria su declaración desde 2007.

Palabras clave: *Salmonella*, epidemiología, serotipos, prevalencia, gastroenteritis.

Correspondencia:
Olaia Cores Calvo
Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente, 58-182 - 37007, Salamanca.
E-mail: olaiacores@hotmail.com

Changes in the epidemiology of gastroenteritis caused by *Salmonella* during 2005-2014 in Salamanca, Spain

ABSTRACT

Background. In Spain there are not many updated population studies about salmonellosis, despite being one of the most common etiologies of acute gastroenteritis (AGEs) caused by bacteria in the world. The aim of the study was to know the most relevant epidemiological features of AGEs produced by *Salmonella* spp. between 2005 and 2014 in Salamanca (Spain).

Methods. Descriptive cross-sectional study carried out through review of the clinical microbiologic records at Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Culture, isolation, identification and serotyping were performed according to standard methodology.

Results. *Salmonella* was isolated in 1,477 patients, representing 47.7% of all positive stool cultures and 53.3% of all income bacterial AGE. The average prevalence was 42.1 cases/100,000 people per year. The mean age was 23 ± 28 years and the median 7 years. 40.2% of all isolates occurred in children under 5 years, with an average prevalence of 45.1 cases/10,000 people per year. Overall, the most frequently isolated serotype was *S. Typhimurium* with 57%, followed by *S. Enteritidis* with 35.8%.

Conclusions. The prevalence of *Salmonella* decreased over time. The group aged 0-4 years had the highest rate throughout the period. However, *Salmonella* produced the highest percentage of hospitalizations for bacterial AGE. In recent years, *S. Typhimurium* serotype has replaced *S. Enteritidis* serotype and predominates in younger patients. It is observed under-reporting of cases of salmonellosis produced in Salamanca despite being mandatory notification of these since 2007.

Keywords: *Salmonella*, epidemiology, serotypes, prevalence, gastroenteritis.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por salmonelas no tifoideas son una de las etiologías de gastroenteritis agudas (GEAs) bacterianas más habituales en todo el mundo y, por ello, absorben una parte relativamente importante de la demanda asistencial, tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario, especialmente en niños. La transmisión al hombre parece ocurrir con mayor frecuencia a través de animales infectados y sus productos alimenticios. La mayoría de las infecciones en humanos se relacionan con el consumo de aves de corral inadecuadamente cocinadas o contaminadas, aunque existe una gran variedad de vehículos que pueden transmitir la salmonelosis¹.

En España, al igual que ocurre en el resto de Europa, los serotipos más frecuentemente aislados causantes de enterocolitis son *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotipo Enteritidis y *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotipo Typhimurium (*S. Enteritidis* y *S. Typhimurium*)^{2,3}.

La salmonelosis es la segunda causa de GEA bacteriana notificada al Sistema de Información Microbiológica (SIM) en España³.

Su verdadera magnitud es difícil de estimar puesto que muchos de los casos aislados que cursan con cuadros clínicos más o menos leves, suelen pasar desapercibidos por los sistemas de notificación y vigilancia. Además, los sistemas de vigilancia epidemiológica están diseñados, fundamentalmente, para detectar brotes de toxii infección alimentaria o de otro origen en este tipo de infecciones, pero es sabido que la mayoría se presentan como casos esporádicos; si bien es cierto que en Castilla y León, desde el año 2007 es obligatoria la declaración de todos los casos de salmonelosis.

En nuestro país no abundan estudios poblacionales actualizados sobre infecciones gastrointestinales causadas por *Salmonella*. El disponer de datos epidemiológicos puede ayudar a conocer el verdadero coste social y económico de estos procesos y fomentar la implantación de distintas medidas preventivas y de tratamiento orientadas a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo principal de este estudio fue conocer los rasgos epidemiológicos descriptivos más relevantes de las infecciones

gastrointestinales causadas por *Salmonella* no asociadas a brotes de toxii infección alimentaria en el Área de Salud de Salamanca, tanto en el caso de pacientes que requirieron hospitalización como en el de los que son atendidos ambulatoriamente, con especial atención al estudio de los menores de 5 años. Para ello, se estimó la prevalencia de salmonelosis y su evolución en el tiempo y se identificó el porcentaje de ingresos hospitalarios debidos a *Salmonella* con respecto al resto de GEAs bacterianas (exceptuando *Clostridium difficile*). Además, se estudiaron los serotipos más frecuentemente aislados y se analizó su tendencia a lo largo del periodo de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal. El estudio se llevó a cabo sobre los casos de gastroenteritis causada por *Salmonella* ocurridos en 10 años (desde el año 2005 al 2014) en el Área de Salud de la provincia de Salamanca, con una población media de 351.004 habitantes por año, según el Instituto Nacional de Estadística (INE)⁴.

Durante este periodo se registraron los coprocultivos realizados en el Servicio de Microbiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) mediante el programa informático utilizado en este Servicio (General Laboratory Information Management System (GLIMS), MIPS, Bélgica). Este laboratorio cubre toda la demanda de análisis del Área de Salud de la provincia de Salamanca.

Se tuvieron en cuenta las variables de la edad, el resultado microbiológico y si requirieron o no ingreso hospitalario.

La definición de caso para la inclusión en el estudio fue la de paciente con un primer coprocultivo positivo para un mismo serotipo de *Salmonella*. Se excluyeron a aquellas personas cuyos coprocultivos fueron de seguimiento y sin cambios.

Desde el año 2005 al año 2010, los medios de cultivo utilizados para el aislamiento de *Salmonella* fueron: agar MacConkey (MacConkey II Agar, BD BBL™), agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato: XLD (XLD Agar, OXOID S.A.) y medio de enriquecimiento con selenito (caldo base selenito cistina, OXOID S.A.).

Tabla 1 Distribución de la población por grupos de edad y años.

Edad (años)	Año						
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
0-4 años	12.439	12.731	13.008	13.264	13.741	13.669	13.753
5-9 años	12.952	13.034	13.139	13.326	13.623	13.864	13.967
10-14 años	15.182	15.004	14.467	14.327	14.045	13.993	13.943
15-64 años	229.993	229.817	228.323	229.794	229.814	227.970	226.328
65-84 años	70.268	70.599	70.073	69.835	69.957	69.964	70.076
>84 años	11.580	11.925	12.316	12.858	13.428	14.159	14.919
TOTAL	352.414	353.110	351.326	353.404	354.608	353.619	352.986

Las muestras se sembraron en los diferentes medios de cultivo y a su vez se inocularon en un tubo con caldo selenito cistina, con el fin de incrementar el desarrollo de *Salmonella*.

Las placas se incubaron en estufa a 37°C en condiciones de aerobiosis durante 24 horas. El caldo selenito cistina se incubó a 37°C durante 18 horas en aerobiosis y, al cabo de ese tiempo, se sembró de nuevo en agar XLD, incubando a 37°C en aerobiosis durante 24 horas.

Las cepas fueron identificadas desde el año 2005 hasta el año 2011 mediante perfil bioquímico con el sistema automatizado de identificación Vitek 2 (bioMérieux) y desde el año 2012 hasta el año 2014 mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (MALDI Biotyper, Bruker). La determinación de los antígenos se llevó a cabo por aglutinación en porta con los antisueros específicos. Aquellos serotipos diferentes a *S. Enteritidis* y *S. Typhimurium*, se englobaron dentro de *Salmonella* sp.

Para el cálculo de la prevalencia de gastroenteritis por *Salmonella* en la provincia de Salamanca se utilizaron los datos de población publicados anualmente por el Instituto Nacional de Estadística (INE)⁴. De esa base de información se tomaron los datos correspondientes a la distribución por edad quinquenal y se construyó la distribución de la población por grupos de edad (0-4, 5-9, 10-14, 15-64 y >84 años) para cada año del estudio (tabla 1).

La prevalencia anual de gastroenteritis causada por *Salmonella* se ha calculado de manera global y en menores de 5 años. Se examinó la tendencia durante el periodo de estudio de 10 años (desde el año 2005 al año 2014).

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, EEUU).

Para el análisis de las variables cuantitativas se calcularon parámetros descriptivos estándar: media, desviación típica y valores extremos. Las variables cualitativas se presentan en valor absoluto y/o porcentaje. Para analizar las variables cualitativas se realizó la prueba de chi-cuadrado y el test exacto de Fisher, considerándose resultados significativos cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

El análisis de la tendencia a lo largo del periodo de estudio (2005-2014) se ha realizado mediante regresión lineal simple, teniendo en cuenta las variables de edad, serotipo y hospitalización.

RESULTADOS

Salmonella se aisló en 1.477 pacientes, representando el 47,7% del total de coprocultivos positivos obtenidos durante el periodo de estudio y el 53,3% de todos los ingresos por GEA bacteriana. La prevalencia media fue de 42,1 casos por 100.000 habitantes y año. De éstos, el 23,6% requirió ingreso hospitalario (348 casos).

a) Distribución global de *Salmonella* por grupos de edad. La media de edad fue de 23 ± 28 años y la mediana 7 años; el percentil 75 se situó en los 44 años, y sólo el 26% tenía más de 40 años.

El mayor número de casos se observó entre 0 y 4 años, con

594 casos (40,2%) y una prevalencia media de 45,1 casos por 10.000 habitantes y año (figura 1).

b) Distribución global de *Salmonella* por serotipos. Globalmente, el serotipo aislado con más frecuencia fue *S. Typhimurium* con 842 casos (57%), seguido por *S. Enteritidis* con 528 (35,8%) y *Salmonella* sp. con 107 (7,2%).

La media de edad de los pacientes infectados por el serotipo *Typhimurium* fue de $20 \pm 27,5$ años y la mediana 5 años; el percentil 75 se situó en los 29 años y sólo el 22,5% tenía más de 40 años.

La media de edad de los pacientes infectados por el serotipo *Enteritidis* fue de $26 \pm 27,6$ años y la mediana 10 años; el percentil 75 se situó en los 48 años y el 28,7% tenía más de 40 años.

La media de edad de los pacientes infectados por *Salmonella* sp. fue de $31 \pm 31,6$ años y la mediana 13 años; el percentil 75 se situó en los 61 años y el 39% tenía más de 40 años.

c) Evolución de los casos y tasas de prevalencia de *Salmonella*. La prevalencia de *Salmonella* disminuyó a lo largo de los diez años de estudio, aunque este descenso no es estadísticamente significativo ($p=0,166$). Se aprecia una caída progresiva hasta 2011, produciéndose un cambio en la tendencia a partir de ese año (figura 2).

En el grupo de edad de 0-4 años se observa la misma tendencia, la prevalencia de *Salmonella* disminuyó a lo largo de los diez años de estudio, siendo este descenso estadísticamente significativo ($p=0,017$). A partir del año 2012, también se produjo un cambio en la tendencia (figura 3).

d) Evolución del porcentaje de salmonelosis respecto al total de GEAs bacterianas: pacientes ambulatorios y hospitalizados. El descenso del porcentaje de aislamientos de *Salmonella* observado con respecto al total de GEAs bacterianas, se produjo tanto en pacientes ambulatorios ($p=0,001$) como en aquellos que requirieron hospitalización ($p=0,081$) (figura 4).

e) Evolución del porcentaje de aislamientos de *Salmonella* por grupos de edad. A lo largo del periodo de estudio, se aprecia un descenso del porcentaje de aislamientos de *Salmonella* en el grupo de edad de 0-4 años con respecto al resto de los grupos etarios, aunque no es estadísticamente significativo ($p=0,138$) (figura 5).

f) Evolución del porcentaje de aislamientos de *Salmonella* por serotipo. A lo largo del tiempo puede apreciarse un descenso del porcentaje de aislamientos de *S. Enteritidis* estadísticamente significativo ($p=0,005$). Para *Salmonella* sp. se observa la misma tendencia, aunque no es estadísticamente significativa ($p=0,477$). Sin embargo, se observa un incremento del porcentaje de aislamientos de *S. Typhimurium* estadísticamente significativo ($p=0,005$). Hasta el año 2007, el serotipo más frecuentemente aislado fue *S. Enteritidis*, seguido de *S. Typhimurium* y, muy por detrás, *Salmonella* sp. A partir de ese año, *S. Typhimurium* pasó a ser el serotipo más frecuentemente aislado, seguido de *S. Enteritidis* y *Salmonella* sp. (figura 6).

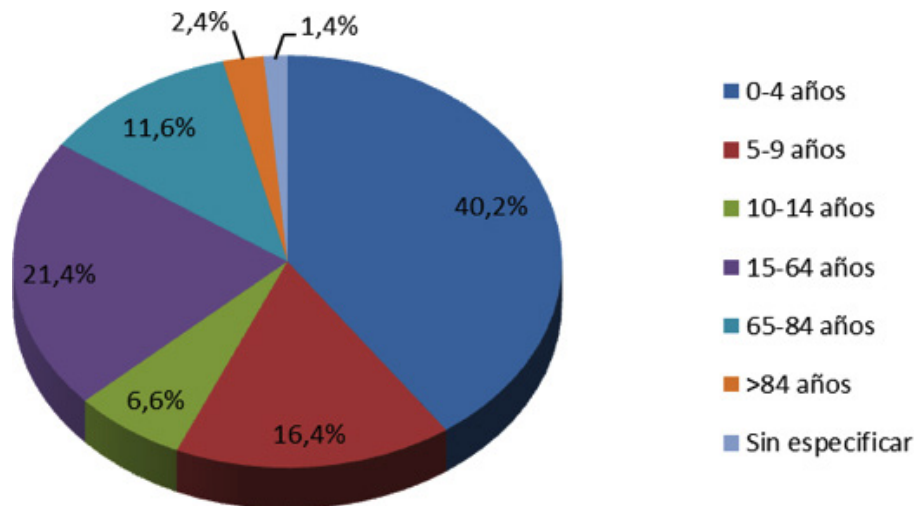


Figura 1 Distribución global de *Salmonella* por grupos de edad (2005-2014)

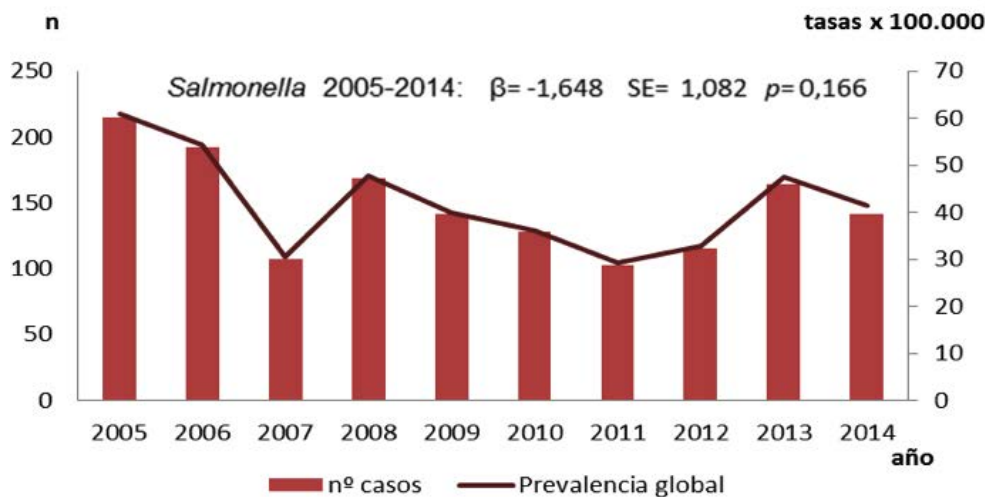


Figura 2 Evolución de los casos y tasas globales de *Salmonella*.

DISCUSIÓN

Se estima que cada persona residente en alguno de los países desarrollados sufrirá una infección gastrointestinal por lo menos una vez en los próximos 18 a 24 meses⁵ y, sin embargo, apenas se registra como un problema de salud pública importante.

El grado en que se aplican las técnicas microbiológicas para un estudio epidemiológico de diarrea influye en los resultados obtenidos en la frecuencia de diferentes patógenos entéricos como causa de diarrea. Incluso en el mejor de los estudios,

no se identifica ningún patógeno entérico en un tercio de los casos⁵, lo que conlleva a que la determinación de la incidencia y prevalencia de patógenos entéricos específicos adolezca de gran exactitud.

El sistema de notificación empleado para la vigilancia epidemiológica influye también en la determinación de la incidencia y prevalencia. El número de casos humanos probablemente sea superior debido a que existe una infradeclaración de casos.

En Europa, los datos sobre zoonosis, agentes zoonóticos y brotes alimentarios de cada país se envían a la Comisión Europea y a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (Eu-

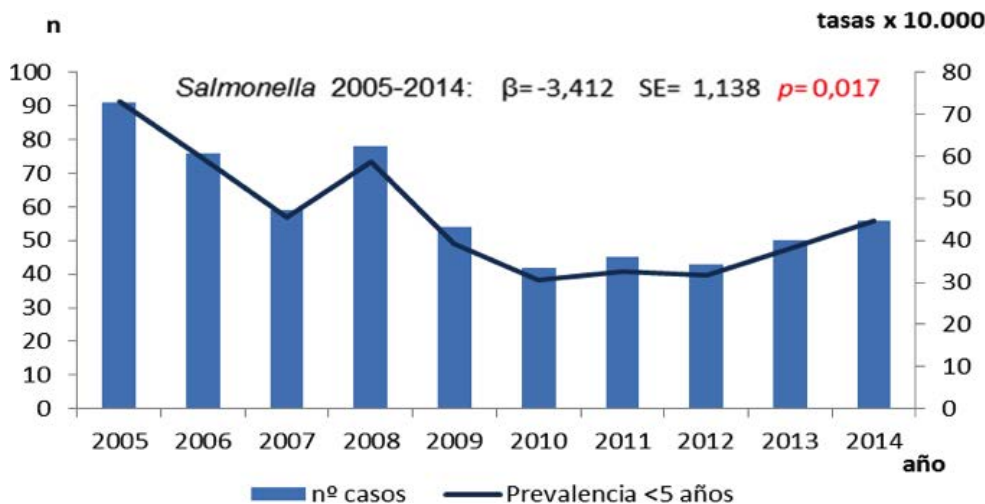


Figura 3 Evolución de los casos y tasas de *Salmonella* en < de 5 años.

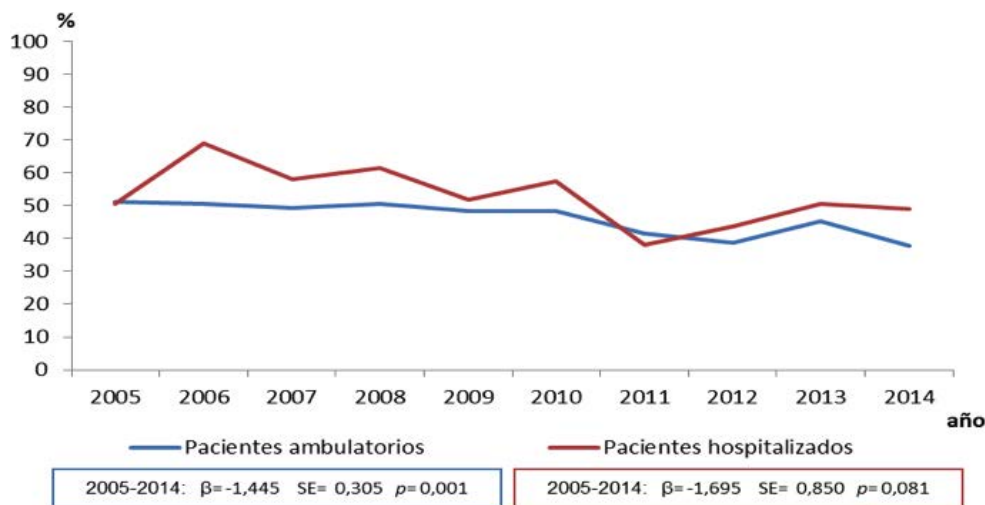


Figura 4 Evolución del porcentaje de salmonelosis respecto al total de GEAs bacterianas (pacientes ambulatorios y hospitalizados).

ropean Food Safety Authority, EFSA). Los datos de zoonosis en humanos son proporcionados por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC). La EFSA y el ECDC analizan los datos conjuntamente para la elaboración de un informe anual.

A nivel nacional, las salmonelosis se declaran a través del SIM. Esta notificación es voluntaria y se estima que la cobertura es del 30%⁶.

En Castilla y León, comenzaron a declararse obligatoriamente en 2007 con la entrada en vigor de la Orden

SAN/2128/2006, de 27 de diciembre.

Atendiendo a los datos obtenidos en el presente estudio, se pudo observar que, la prevalencia de *Salmonella* disminuyó a lo largo de los diez años de estudio, siendo este descenso estadísticamente significativo. Sin embargo, en 2012 se produjo un cambio de tendencia. A nivel nacional se observó el mismo patrón, aunque la tasa fue bastante superior a la del resto de la Unión Europea (UE)⁷⁻⁹. El número de casos de salmonelosis humanas notificadas en la UE disminuyó en 2013 y esta disminución es la continuación de una tendencia decreciente que se viene observando desde 2007¹⁰.

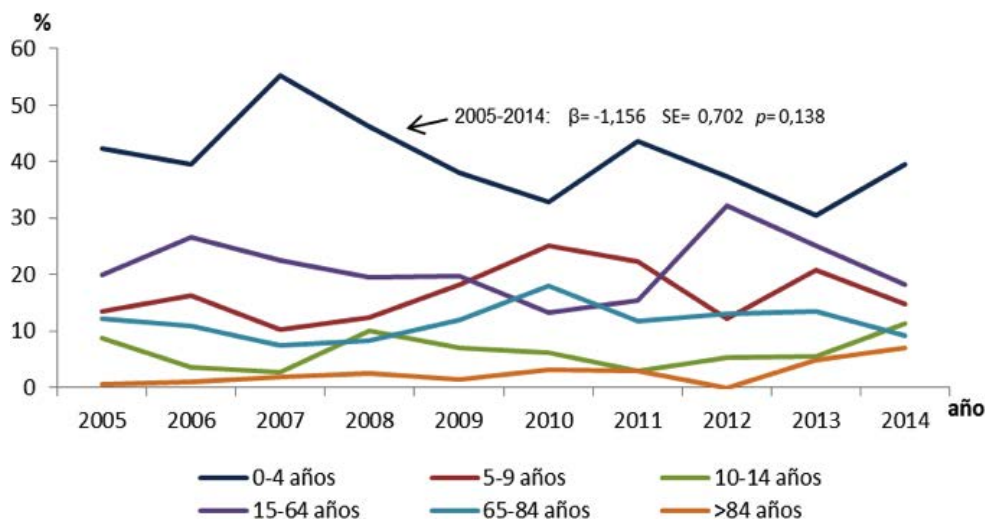


Figura 5 Evolución del porcentaje de aislamientos de *Salmonella* por grupos de edad.

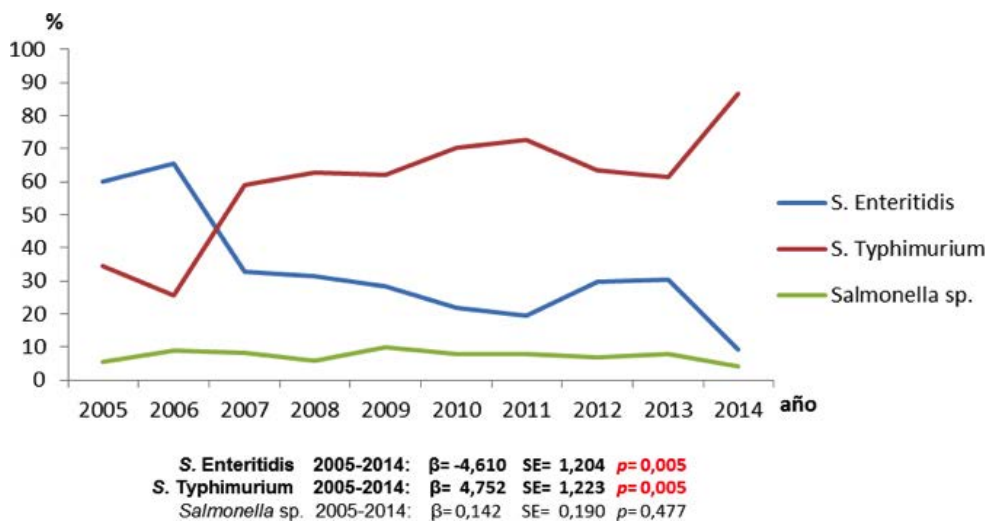


Figura 6 Evolución del porcentaje de salmonelosis respecto al total de GEAs bacterianas (pacientes ambulatorios y hospitalizados).

En el informe publicado por la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León (RVECYL), aumentó progresivamente el número de casos de salmonelosis hasta 2013¹¹⁻¹⁵.

Las diferencias observadas con respecto a lo publicado por la RVECYL podrían deberse a que, en el Servicio de Microbiología del CAUSA únicamente se recogen los casos de los pacientes que acuden a las instituciones públicas y, en el Servicio de Epidemiología de la Junta de Castilla y León se recogen tanto los casos producidos en instituciones públicas como privadas¹¹. Pero cuando se analizó el número de casos en ambos, se observó que este número fue muy inferior en el informe publicado por la RVECYL con respecto al obtenido a

través del Servicio de Microbiología del CAUSA, y ello, probablemente sea debido a la infranotificación de los casos por parte de los facultativos responsables a pesar que, desde el 2007, es obligatoria la declaración de los casos de salmonelosis, campilobacteriosis y yersiniosis. Otra razón que justificaría el aumento continuo que se viene observando en el informe publicado por la RVECYL es el mayor conocimiento, por parte de los médicos responsables, de la obligatoriedad de declarar estos microorganismos y, la implementación de mejoras en la Comunidad Autónoma desde el año 2013 para facilitar la declaración de los casos mediante la transmisión telemática desde la historia clínica electrónica¹¹.

Además, hay que tener en cuenta la introducción en el año 2012 del sistema de identificación MALDI-TOF que ha contribuido enormemente en la identificación, en escasos minutos y con muy bajo coste, de numerosos microorganismos, entre otros, el género *Salmonella*.

El mayor número de casos de GEA bacteriana por *Salmonella* se observó en el grupo de edad de menores de 5 años, como cabría esperar.

El género *Salmonella* produjo el mayor porcentaje de ingresos hospitalarios debidos a GEA bacteriana, con un 53,3%, coincidiendo con lo publicado en otros estudios^{16,17}. El 23,56% de los pacientes con GEA bacteriana causada por *Salmonella* fueron hospitalizados.

A pesar de observar una disminución progresiva de los aislamientos de *Salmonella* desde el año 2005 debido, probablemente, a la implementación de programas de control de *Salmonella* en los huevos y ovoproductos en el año 2004 por los entonces denominados Ministerios de Sanidad y Consumo, y de Agricultura, Pesca y alimentación⁷, y en 2007, con la implementación de programas de control de *Salmonella*, conforme a la legislación europea, en las aves de corral, huevos y ovoproductos junto con otras medidas de control a lo largo de la cadena alimentaria¹⁰, en el año 2007 se produjo el reemplazo del serotipo *S. Enteritidis* por el serotipo *S. Typhimurium*, continuando esta tendencia hasta la fecha. Los casos humanos de *S. Enteritidis* son más comúnmente asociados con el consumo de huevos contaminados y carne de aves de corral, mientras que los casos de *S. Typhimurium* se asocian principalmente con el consumo de carne de cerdo y bovina contaminadas¹⁰, por lo que las medidas de control podrían no ser tan efectivas para este último serotipo. Otro hecho que justificaría el reemplazo de serotipos es que, Salamanca es, tradicionalmente, una provincia con una industria porcina muy consolidada y el consumo de productos derivados del cerdo está muy extendido. El reemplazo del serotipo de *S. Enteritidis* por *S. Typhimurium* también se observa a nivel nacional, pero no así a nivel europeo^{6-10,18}.

Hay que tener en cuenta que, dado que este estudio fue retrospectivo y basado en los informes emitidos por el Servicio de Microbiología del CAUSA, una limitación importante es que sólo fue posible recopilar datos, a veces de manera incompleta, tales como el sexo y la edad de los pacientes, el origen comunitario u hospitalario de la muestra y el servicio demandante del estudio microbiológico.

Otra limitación importante es que, como en otros estudios, los pacientes con síntomas de diarrea de curso leve, en los que no se solicitaron estudios microbiológicos de heces por parte del clínico, no se registraron; por lo tanto, los datos verdaderos están subestimados y, en muchos casos, determinados por la severidad del proceso clínico.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Giannella RA. Infectious enteritis and proctocolitis and food poisoning. In: Feldman M, editor. Sleisenger Et Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: WB Saunders; 2006. pp. 2333-91.
- Álvarez-Martínez M, Buesa-Gómez J, Castillo-García J, Vila-Estape J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. 30 [Internet]. En: Cercenado E, Cantón R, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. SEIMC; 2008 [citado 28 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimentomicrobiologia30.pdf>
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2011 [Monografía en Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2013. [citado 10 Abr 2015]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&tid=14/11/2013-be6b0679b9>
- Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: INE; c2015 [citado 10 Dic 2014]. Principales series de población desde 1998 [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e245/p08/10/&file=03002.px&type=pcaxis&t=0>
- Payment P, Riley MS. Resolving the Global Burden of Gastrointestinal Illness: a Call to Action. Washington DC: American Academy of Microbiology; 2002.
- Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2013 [Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2015 [citado 12 Abr 2015]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/SIM_2013_web.pdf
- Boletín Epidemiológico Semanal. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Infecciones por *Salmonella* no tifoidea de origen humano en España. Sistema de Información Microbiológica. Años 2000-2008 [Internet]. Bol Epidemiol Semanal. 2009;17(17):193-6 [citado 12 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/BES20002008.pdf>
- Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Comentario epidemiológico de las enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2013. Boletín Epidemiológico Semanal [Internet] 2014 [citado 10 Abr 2015];22(13):167-184. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/viewFile/897/1082>
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2012 [Monografía en Internet]. Ma-

- drid: Centro Nacional de Epidemiología; 2014 [citado 15 Abr 2015]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=29/01/2015-f0855cb161>
10. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2013 [Internet]. EFSA Journal. 2015;13(1):3991. [citado 11 Abr 2015]. Disponible en: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3991.pdf
 11. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe Epidemiológico. Año 2013 [Internet]. Valladolid: Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles; 2014 [citado 14 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/enfermedades-declaracion-obligatoria/enfermedades-declaracion-obligatoria-informes-epidemiologic>
 12. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe Epidemiológico. Año 2012 [Internet]. Valladolid: Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles; 2013 [citado 14 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/enfermedades-declaracion-obligatoria/enfermedades-declaracion-obligatoria-informes-epidemiologic>
 13. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe Epidemiológico. Año 2011 [Internet]. Valladolid: Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles; 2012 [citado 14 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/enfermedades-declaracion-obligatoria/enfermedades-declaracion-obligatoria-informes-epidemiologic>
 14. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe Epidemiológico. Año 2010 [Internet]. Valladolid: Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles; 2011 [citado 14 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/enfermedades-declaracion-obligatoria/enfermedades-declaracion-obligatoria-informes-epidemiologic>
 15. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe Epidemiológico. Año 2009 [Internet]. Valladolid: Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles; 2010 [citado 14 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/enfermedades-declaracion-obligatoria/enfermedades-declaracion-obligatoria-informes-epidemiologic>
 16. Sánchez-Capilla AD, Sorlózano-Puerto A, Rodríguez-Granger J, Martínez-Brocal A, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Infectious etiology of diarrheas studied in a third-level hospital during a five-year period. Rev Esp Enferm Dig. 2015;107(2):89-97.
 17. Bellido-Blasco JB, Celades-Porcar ME, Tirado-Balaguer MD, González-Cano JM, Gil-Ortuño M, Arnedo-Pena A. Estudio de la diarrea infecciosa en Castellón (EDICS): incidencia poblacional de casos esporádicos en 2004 y comparación con el año 2000. Med Clin. 2006;127(12):448-50.
 18. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2011 [Internet]. EFSA Journal. 2013;11(4):3129. [citado 11 Abr 2015]. Disponible en: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3129.pdf

Brief report

Francisco Gómez-Palomo¹
Antonio Sorlózano-Puerto¹
Consuelo Miranda-Casas²
José María Rodríguez-
Rodríguez³
José María Navarro-Mari²
José Gutiérrez-Fernández^{1,2}

Development of a web application for recording bacterial etiologic agents and their antimicrobial susceptibility to improve the treatment of urinary tract infections and monitor resistance to antibiotics

¹Department of Microbiology-Granada Bio-Health Research Institute. Granada University Medical School.

²Laboratory of Microbiology-Granada Bio-Health Research Institute. Granada University Hospital Complex.

³Computing Service-Granada Bio-Health Research Institute. Granada University Hospital Complex.

ABSTRACT

Introduction. We describe the development of a web platform that provides an updated record of the etiology and antimicrobial susceptibility of the different microorganisms responsible for urinary tract infections.

Material and Methods. The MicrobDinamyc system (Francisco Soria Melguizo, SA, Madrid, Spain) is employed for the management of information derived from the urine culture results. The web application database automatically gathers the results of urine cultures conducted in the laboratory.

Results. The user can consult the distribution of bacterial etiologies and antimicrobial susceptibilities in the different clinical settings during a specific time window.

Conclusions. Using susceptibility data obtained in previous studies and stored on the web platform, it is possible to deduce the clinical activity of a given antibiotic in a specific setting.

Key words: web application, bacteria, antimicrobial susceptibility, treatment, urinary tract infections.

Desarrollo de una aplicación web para el registro de agentes etiológicos bacterianos y su sensibilidad a los antibióticos para mejorar el tratamiento de infecciones del tracto urinario y monitorización de las resistencias

RESUMEN

Introducción. Describimos el desarrollo de una plataforma web que proporciona un registro actualizado de la etiología

y sensibilidad a los antibióticos de los diferentes microorganismos responsables de infecciones del tracto urinario.

Material y métodos. El sistema de MicrobDinamyc (Francisco Soria Melguizo, S.A., Madrid, España) se emplea para la gestión de la información derivada de los resultados del cultivo de orina. La base de datos de la aplicación web automáticamente recoge los resultados de los urocultivos realizados en el laboratorio.

Resultados. El usuario puede consultar la distribución de etiologías bacterianas y sensibilidad a los antibióticos en los diferentes escenarios clínicos durante un período de tiempo específico.

Conclusiones. Usando datos de susceptibilidad obtenidos en estudios previos y almacenados en la plataforma web, es posible deducir la actividad clínica de un determinado antibiótico en una configuración específica.

Palabras clave: aplicación Web, bacterias, sensibilidad a los antibióticos, tratamiento, infecciones del tracto urinario.

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) represent the second most frequent cause of community -and hospital- acquired infection in both sexes, after respiratory infections, and they are the main reason for outpatient consultations, especially by females¹. Their etiology varies according to the type of infection, the presence/absence of predisposing factors, previous antimicrobial treatments, and the setting of the acquisition (community or nosocomial, etc.)².

Escherichia coli is the most frequently implicated uropathogen, as reported by virtually all epidemiological studies worldwide³. Other pathogens of the genera *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* or fungi, such as *Candida* spp. are also isolated with variable frequency⁴. The high incidence of UTIs and their usually mild character result in the prescription of an empiric antimicrobial treatment

Correspondence:
Prof. José Gutiérrez-Fernández
Microbiología
Hospital Virgen de las Nieves
Avenida de las Fuerzas Armadas 11
18012 Granada
E-mail: josegf@go.ugr.es

in most cases. For the prescription of a rational empiric treatment, it is important to determine the microorganisms involved and to establish their antimicrobial susceptibility patterns to the largest possible number of agents, especially *E. coli*, the most frequent uropathogen⁴. These patterns can vary among different regions and over time within the same region⁵. In Spain, significant variations in microbial susceptibility to various antimicrobials have been observed over the past few years, with a progressive increase in resistance to fluoroquinolones and other antimicrobials habitually used in empiric UTI therapy, especially in the community, such as co-trimoxazole and β -lactam antibiotics⁵. We also highlight the increase in strains isolated in community urine samples that are multi-resistant to various antimicrobials, creating a major problem by requiring the administration of compounds reserved for the hospital setting⁶. Given the drastic reduction in the arsenal of antimicrobials to which bacteria are susceptible⁷, new tools are required to optimize use of the available drugs⁸.

In this study, we describe an electronic tool to provide updated knowledge on the previous bacterial causes of UTI in different clinical care settings and on their antibiotic susceptibility patterns, facilitating prediction of the usefulness of empiric treatments in each setting.

MATERIAL AND METHODS

The MicroDinamyc system (Francisco Soria Melguizo, SA, Madrid, Spain) is employed for the management of information derived from the urine culture results. The web application database automatically gathers the results of urine cultures conducted in the Microbiology Clinical Management Unit of the Virgen de las Nieves University Hospital of Granada, a reference centre in the southern Spanish region of Andalusia serving a population of around 440,000 individuals.

Laboratory studies with results included in the record. The work procedure in our laboratory and the method used to calculate antibiotic activity have been reported elsewhere⁵. For each bacterial species identified in ≥ 5 isolates/year, the proportion of susceptible organisms was calculated by dividing the number of urinary isolates susceptible to each antibiotic by the number of organisms that were tested against that antibiotic agent (intermediately resistant and resistant organisms were grouped together). The system shows the number of tests that have been performed for each antibiotic and microorganism in order to reduce errors in the interpretation of results. Based on the susceptibility data gathered, the activity of each antibiotic was evaluated on all bacteria isolated during the study period. The following assumptions were made: (1) each of the aforementioned antibiotics is potentially active against *Enterobacteriaceae*; (2) fosfomicin, nitrofurantoin, amoxicillin-clavulanic acid, cefotaxime, and cefuroxime have no activity against non-fermenting gram-negative bacilli, and *Pseudomonas aeruginosa* is intrinsically resistant to co-trimoxazole; (3) among staphylococci, oxacillin predicts the response to all beta-lactam antibiotics; (4) among enterococci, ampicillin predicts the response to amoxicillin-clavulanic acid,

piperacillin-tazobactam, and imipenem; furthermore, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, cefuroxime, amikacin, gentamicin, tobramycin, and co-trimoxazole, which can be active *in vitro*, are not clinically active against these microorganisms; (5) fluoroquinolone activity can be determined from the activity of ciprofloxacin on Gram-negative bacilli and of levofloxacin on Gram-positive cocci; (6) the activity of fosfomicin on *Enterobacteriaceae* and Gram-positive cocci can be assessed by using the cut-off points recommended by CLSI for this antibiotic against *E. coli* and *Enterococcus faecalis*, respectively; and (7) the activity of nitrofurantoin on *Enterobacteriaceae* can be assessed by using the cut-off points recommended by EUCAST for this antibiotic against *E. coli*.

Finally, the application was designed to include information related to the origin (hospital/community) of the sample and the clinical department of the petitioner, which will be related to the susceptibility patterns of the microorganisms isolated in urine cultures.

Development of the automatic record. The application carries out basic descriptive statistical analyses on the results of the urine cultures in the database for the user to subsequently consult and interact with all of the stored information.

Table 1 Types of tables in the database

MASTER TABLES	URINE CULTURE TABLES	INTERMEDIATE TABLES
MIC_ADMIN	MIC_LOAD	MIC_ACTIVITY_ATB
MIC_ANTIMICROBIAL	MIC_CULTURE	MIC_CALC_ACTIVITY
MIC_MACO_TYPE_PROF		MIC_INFORMT_ATB
MIC_MICROORGANISM		
MIC_SAMPLE		
MIC_ORIGIN		
MIC_DEPARTMENT		

Table 2 Example of a line of the INPUT file

VARIABLE	MEANING
F	Sex (female)
dd/mm/yyyy	Date of birth
3017974	Number of sample for internal use
MSC	Sample origin (medical-surgical center)
EMGC	Department of origin of the sample (emergency)
URICC	Type of sample (clean-catch)
dd/mm/yyyy	Date of urine culture
2001	Isolated microorganism (species code)
42	Code of antibiotic tested
S//R	Susceptibility obtained in antibiogram

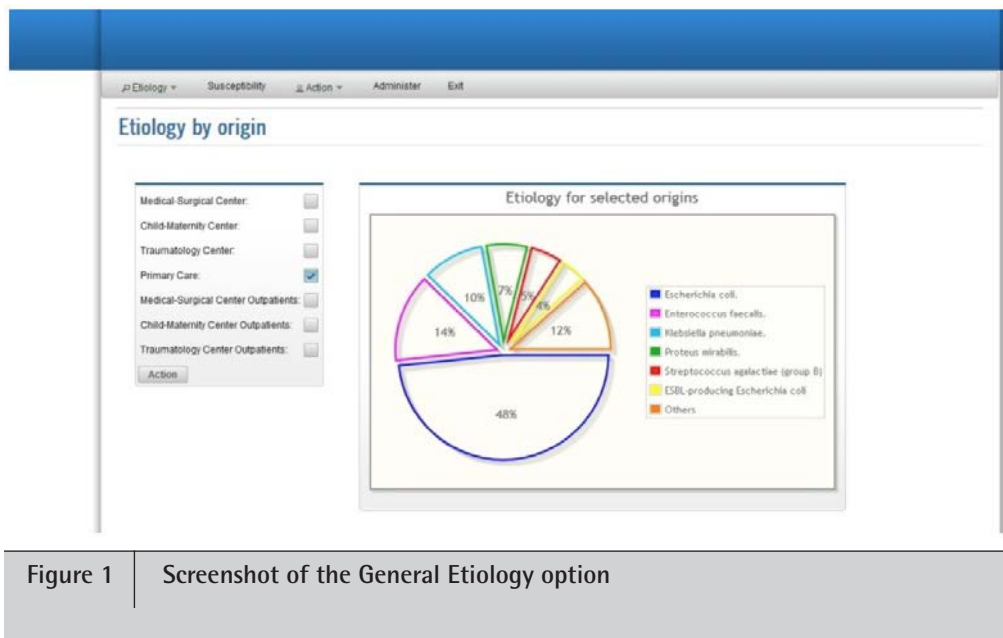


Figure 1 Screenshot of the General Etiology option

The application database is designed and implemented on Oracle. The tables and the characteristics included in the database are the minimum required to respond to the following clinical questions: 1) What are the most frequent UTI etiologies according to the origin of the clinical sample?; 2) What is the accumulated susceptibility of these isolated microbial species?; and 3) What is the percentage global activity of an antibiotic in suspected UTI cases when the cause of infection is unknown?

Personal data of patients are not stored. The database design comprises 12 tables (table 1), including 7 master tables, using the same coding as in the MicrobDinamyc system. Two tables (MIC_LOAD and MIC_CULTURE) gather all of the data on urine culture results. Three auxiliary tables were created to store the calculations.

Results are automatically uploaded into the database. For this purpose, the administrator first exports data through an option available in the MicrobDynamic system. Subsequently, the exported file is treated with an intermediate program (designated intermediate tool), thereby generating a file (INPUT) to enter our web application. Subsequently, the application processes the INPUT file line-by-line and includes all of the information in the database. The INPUT file fulfils the following rules: 1) the format selected for the file is CSV (comma-separated values), 2) each line of the INPUT file includes 10 variables corresponding to the results of a specific urine culture, and 3) the information in the file is completely anonymous. Table 2 exhibits an example of the variables in each line of the INPUT file.

All information in the database derives from the Microb-Dynamic data bank, which is generated from the urine cultures processed in the laboratory and refers to a specific time period. For this purpose, calculation of descriptive statistics by the web application only considers the urine culture results corresponding to the 12 months prior to the consultation by the user.

During this time period, it can be guaranteed that an adequate number of susceptibility studies are conducted in our setting to yield sufficiently precise results. The application was developed using Java program language and Oracle database. The development setting was Eclipse IDE. The web application display (.war) was optimized for functioning in Tomcat and WebLogic. The application design followed the DAO (Data Access Object) + DTO (Data Transfer Object) pattern. RichFaces and PrimeFaces Java libraries are used.

Intermediate tool for data processing. An intermediate tool was created to obtain a generic and scalable application, given the requirements of the INPUT file. This tool automatically generates the INPUT file based on the data extracted from MicrobDynamic. It was programmed in Visual Basic, which provides automatic data treatment, eliminating variables unnecessary for our web application and presenting all data in the format required by the INPUT file.

RESULTS

After the web application reads the INPUT file, the urine culture results are automatically included in the application database.

The resulting web application allows clinicians to access and interact with previous results. The database and web application (<http://10.104.16.127:8082/jwresitu>) reside on the servers of the Virgen de las Nieves University Hospital. Access to the application is restricted by user name and password to the medical staff of the public hospital network of the Andalusian Health Service. No system failures or data losses have happened to date, as verified by a monthly audit in which the web application database is compared with the Microbiology Department database. The data is backed up daily. Each time a new monthly data set is included in the application, the oldest



Figure 2 Screenshot of the Susceptibility of each bacteria (2A) and Screenshot of the Activity of each antibiotic (2B)

monthly dataset in the system is discarded, and the information related to the 12 months prior to the consultation is then used. The application has an intuitive and user-friendly interface. It has a menu system that permits access to and interaction with the different request options, obtaining a response in the form of a self-explanatory graphic representation of the data. The options in the main menu are *Etiology*, *Susceptibility*, *Action*, *Administer*, and *Exit*.

Etiology. The *Etiology* menu (figure 1) offers *General* and *Department* options, allowing the user to consult the etiology of UTIs as a function of the origin of the urine culture. In the *General* option, the physician selects a hospital centre, and the

etiology data are calculated for all urine cultures in that centre during the time window. In the *Department* option, the physician selects a hospital department (e.g., urology, gynaecology, nephrology), and the etiology data are calculated for all urine cultures requested by this department during the time window. Using the information in the database, the system counts the microorganisms causing each infection. Finally, it carries out a descriptive analysis of these etiologies and graphically represents the information in a figure that shows the seven most frequent etiologies, including the remainder under the category *Others*.

Susceptibility. The *Susceptibility* option on the upper na-

vigation menu provides data on the susceptibility of microorganisms to different antibiotics (figure 2A). The user selects a specific microorganism and then selects Hospital or Community origin in the lower pull-down menu. Figure 2A depicts the microorganisms that can be selected. The application extracts from the database the antibiograms created for the selected origin during the time window. It then selects those corresponding to the microorganism under study and calculates its susceptibility to the different antibiotics. Finally, the application graphically represents the results, only including the antibiotics of interest to the user.

Action. After selection of the *Action* option from the upper menu, the *Hospital* or *Community* option must be selected (figure 2B). The application then extracts from the database all antibiograms created for the selected setting during the time window. It then analyzes all cases of non-susceptible strains for each antibiotic and calculates the global accumulated activity for the different antibiotics, producing a graphic representation of the results. The calculation of non-susceptible strains also includes those that are inherently resistant to a given antibiotic, as reported above in *Material and Methods*.

DISCUSSION

This study describes the development of a web application to assist clinicians in the prescription of antibiotics for UTIs. It provides susceptibility profiles and the most likely etiologies based on a local epidemiologic map of susceptibilities as a function of origin within a healthcare area. This knowledge of the behaviour of different antibiotics against UTIs allows them to be preserved if necessary when a reduction in their effectiveness is detected. This application responds to the need for continuous surveillance identified by our group in a previous study of the susceptibility patterns of antibiotics routinely prescribed for UTI treatment in our area⁵. It may also contribute to a reduction in microbiology laboratory costs by avoiding the need for antibiograms in certain situations⁹. The application offers the user different types of valuable data. Thus, the *Etiology* option gives access to updated information on all UTI-causing microorganisms in the different settings, permitting aetiologies to be reviewed as a function of the hospital department or community origin. This is useful for treatment selection and facilitates the detection of epidemic outbreaks. The *Susceptibility* option provides data on bacterial resistance, key information for selecting the appropriate therapy and supporting compliance with antibiotic policies. The *Action* option provides the clinician with the expected percentage activity of an antibiotic when the UTI-causing microorganism is unknown, information of vital importance in prescribing an empiric treatment.

This web application stands alone and requires no other specific technology or application. Although the present database was designed and implemented with Oracle, any other system can be used through the use of Hibernate for data access abstraction. Moreover, a simple modification of the intermediate data processing tool allows it to be adapted to other microbiology information management systems besides Mi-

croDynamic. Development of this web application was motivated by the following objectives: (1) to improve the treatment of patients with suspected UTI; (2) to enhance the rational use of antibiotics, reducing costs and undesirable effects; and (3) to increase patient safety. A prospective study is warranted to determine whether its routine implementation meets these objectives. A limitation of this application is that it does not consider the history of the patients, their age, sex or clinical situation, the presence of allergies or other adverse reactions to the antibiotics, or the administration route, tolerability, bioavailability, adverse effects, or cost. These parameters have been included in some tools of this type for other diseases and have demonstrated their usefulness¹⁰. Finally, it should be borne in mind that many patients with an uncomplicated UTI are treated in the community without carrying out a urine culture, which means that this type of sample is under-represented.

The application is currently functioning in different hospital departments in the Granada health area and is being used to gather epidemiological data. The opinion of physicians on the web platform is also being sought with a view to introducing improvements in the future.

In conclusion, this web application provides clinicians with more reliable knowledge on the possible infectious etiology of urinary tract disease, the antibiotic susceptibility of the most frequent pathogens in a specific setting, and the possible activity of empirically prescribed antibiotics.

REFERENCES

1. Tena D, González-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, de Baranda CS, et al. Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from community diagnosed urinary tract infections during the period 2003–2007. Multicentre study in Castilla la Mancha (Spain). *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:36–42.
2. Alós JI. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 Suppl 4:3–8.
3. Andreu A, Planells I. Etiology of community-acquired lower urinary tract infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study. *Med Clin (Barc)* 2008; 130:481–6.
4. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:68–76.
5. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna del Castillo J, Sampredo A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42:1033–8.
6. Garcia Garcia MI, Munoz Bellido JL, Garcia Rodriguez JA. In vitro susceptibility of community-acquired urinary tract pathogens to commonly used antimicrobial agents in Spain: a comparative multicenter study (2002–2004). *J Chemother* 2007; 19:263–70.
7. Sorlózano Puerto A, Gutierrez Fernández J, Luna del Castillo J de D, Soto Pino MJ, Piédrola Angulo G. In vitro activity of β -lactam

and non- β -lactam antibiotics in extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54:135-9.

8. Rodríguez-Maresca M, Sorlozano A, Grau M, Rodríguez-Castaño R, Ruiz-Valverde A, Gutiérrez-Fernández J. Implementation of a computerized decision support system to improve the appropriateness of antibiotic therapy using local microbiologic data. *Biomed Res Int* 2014; 2014:395434.
9. Miller JM. Cost-saving strategies for diagnostic microbiology laboratories. *Clin Microbiol Newsl* 2013; 35:195-204.
10. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998; 338:232-8.

Carta al Director

Teodorikez Jiménez-Rodríguez^{1,2}
David Romero-Pérez^{1,3}
Mariano Andreu⁴
José Manuel Ramos-Rincón^{1,5}

Bicitopenia secundaria a infección por parvovirus B19 en un octogenario. Presentación de un caso

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante.

²Sección de Alergología, Hospital General Universitario de Alicante.

³Sección de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante.

⁴Sección de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante

⁵Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche. Departamento de Medicina Clínica, Alicante.

Sr. Editor: el parvovirus B19 es un virus DNA de la familia *Parvoviridae* responsable del eritema infeccioso. Menos del 20% de la población adulta no presenta anticuerpos contra el virus. En adultos predominan los síntomas generales, destacando las manifestaciones articulares y la anemia como alteración hematológica más frecuente. El diagnóstico serológico de la infección se basa en la presencia de IgM y de una seroconversión. Presentamos un caso de un paciente octogenario con fiebre, bicitopenia y esplenomegalia ingresado por la sospecha de un proceso linfoproliferativo que finalmente fue diagnosticado de una infección aguda por parvovirus B19.

Se trata de un hombre de 80 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia e hiperplasia prostática benigna, en tratamiento regular con losartán/hidroclorotiazida, lansoprazol, rosuvastatina y tamsulosina que refería fiebre y sudoración nocturna de 3 días de evolución, acompañado posteriormente de mialgias y artralgias en miembros inferiores que limitaban la marcha, consultando a las 24 horas de iniciar estos síntomas.

No presentaba antecedentes epidemiológicos de interés. En la exploración física tenía buen estado general, con edema bimalear en ambos miembros inferiores. En las pruebas complementarias se observó leucopenia (1.710/ μ L) y trombopenia (69.000/ μ L), discreta elevación de aminotransferasa (59 U/L) con alaninotransferasa normal (34 U/L), hierro sérico de 50 g/dl, ferritina de 1.635 ng/ml y proteína C reactiva de 4,99 mg/dl. Una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal puso de manifiesto esplenomegalia de 13 cm. Se ingresó para estudio de la bicitopenia y esplenomegalia ante la sospecha de un síndrome linfoproliferativo. La fiebre se limitó al cuarto día del ingreso y a los 8 días se objetivó mejoría en hemograma

de control (tabla 1). Durante el ingreso hospitalario se solicitó un aspirado de médula ósea que mostraba 3% de células plasmáticas de aspecto reactivo. La serología frente a VIH, sífilis y Leishmania, al igual que los anticuerpos contra hepatitis A, B y C resultaron negativos. En seguimiento en las consultas externas se recibe el resultado de la serología frente a parvovirus B19 solicitada durante el ingreso, encontrado IgM positiva con IgG negativa; a las 4 semanas se repite evidenciando: IgM: positivo e IgG: positivo. No se pidió una PCR frente a parvovirus en el ingreso hospitalario porque no se sospechó de este agente causal, sin embargo cuando se objetivó la seroconversión se gestionó este estudio que fue negativo. Teniendo en cuenta la clínica y los resultados de la serología se estableció el diagnóstico de bicitopenia secundaria a infección aguda por parvovirus B19. A los 3 meses el hemograma control fue normal (tabla 1) y la serología para parvovirus B19 IgM: negativo e IgG: positivo.

El parvovirus B19 es causante de la enfermedad del quinto día o eritema infeccioso¹. La infección ocurre generalmente en población infantil aunque puede ocurrir a cualquier edad^{1,2}. Estudios epidemiológicos reportan una seroprevalencia de 60-80% encontrando las tasas más altas de anticuerpos en personas en contacto con niños y en ancianos, aunque con notables diferencias entre los diferentes países estudiados¹.

Clínicamente la enfermedad puede manifestarse como un síndrome gripal con fiebre y mialgias al inicio, y algunos días después puede aparecer el exantema característico³. En los adultos, los síntomas constitucionales (cefaleas, dolor faríngeo, mialgias, artralgias y molestias gastrointestinales) son más frecuentes y más graves. Los síntomas articulares se caracterizan por una artropatía no destructiva, transitoria, que afecta fundamentalmente muñecas, tobillos y rodillas^{4,5}. La anemia es la alteración hematológica más frecuente, pero también pueden observarse otras alteraciones transitorias: leucopenia y trombocitopenia^{1,5}.

Está descrito que en fases iniciales de la enfermedad pue-

Correspondencia:
Teodorikez Jiménez-Rodríguez
Servicio de Alergología, Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).
Calle Pintor Baeza, 12, Planta 8, 03010. Alicante, España.
E-mail: teodorikez@gmail.com

Tabla 1		Evolución hematológica de paciente con infección aguda por parvovirus B19.		
	Día 0	Día 8	3 meses	
Hemoglobina (g/dl)	15,1	13,4	15,3	
Leucocitos (/mL)	1.710	3.570	4.180	
	Neutrófilos 53,2%	Neutrófilos 63,6%	Neutrófilos 52,1%	
	Linfocitos 35,7%	Linfocitos 24,6%	Linfocitos 34,2%	
	Monocitos 9,9%	Monocitos 6,7%	Monocitos 8,9%	
Plaquetas (/mL)	69.000	173.000	181.000	
Reticulocitos absolutos	31.4 x109/L			

de presentarse leucopenia con preservación de las otras series hematológicas, lo que pudiera corresponder a una etapa evolutiva incipiente de la infección por parvovirus B19, en la que la afección de la serie blanca precede a la de la serie roja^{1,6}, sin embargo, las manifestaciones hematológicas de la infección por parvovirus B19 son variables y en gran medida dependen de la situación previa del sujeto infectado. Las alteraciones de la serie blanca y plaquetaria suelen ser leves y transitorias^{3,5}.

Hay poca información reportada sobre las manifestaciones clínicas de este virus en población geriátrica, desconocemos si es por no diagnosticar la enfermedad o por solo publicar los casos graves⁷⁻⁹.

El diagnóstico de la infección por parvovirus B19 se basa en los hallazgos clínicos y en los estudios complementarios. El diagnóstico serológico de la infección aguda se basa en la presencia de IgM y de un aumento significativo de la IgG que persiste elevada 15 días después de la determinación inicial con disminución o desaparición de la IgM (seroconversión). Actualmente la PCR para el virus y la determinación de la carga viral en la fase aguda es el método más sensible para confirmar la infección¹.

Aunque la coincidencia de citopenias y fiebre puede corresponder a múltiples procesos, algunas etiologías en especial las víricas presentan característicamente este perfil y deben ser consideradas en el planteamiento diagnóstico inicial. Como han descrito previamente en la literatura pensamos que la infección por parvovirus B19 está infradiagnosticada en población geriátrica debido a la inespecificidad de la clínica. Parece lógico estimar la infección por parvovirus B19 ante cuadros febriles que tengan indicadores de sospecha como lo son el antecedente de contacto de riesgo, la presencia de artropatía y alteraciones hematológicas como leucopenia y trombopenia.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, Rezaei F. Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol* 2014;58(3):199-213.
- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586-97.
- Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician* 2007;75:373-6.
- Seve P, Ferry T, Charhon A, Calvet A, Broussolle C. Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections. *Rev Med Interne* 2004;25:740-51.
- Tudela P, Serrano A, Modol JM, Junca J. Febrile leucopenia secondary to Parvovirus B19 infection. *Med Clin (Barc)* 2007;128:398.
- Barlow GD, McKendrick MW. Parvovirus B19 causing leucopenia and neutropenia in a healthy adult. *J Infect* 2000;40:192-5.
- Kishi S, Yamada S, Kishi F, Shibata E, Matsuura M, Nagai K, et al. Acute glomerulonephritis in an immunocompetent elderly woman after contact with a child who had been diagnosed as erythema infectiosum. *Intern Med*;51:2197-201.
- Lepreux S, Deminiere C. Febrile purpura and proteinuria in a 71-year-old female patient. *Nephrol Ther* 2012;8:177-8.
- Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, Kawaguchi A, Ueda T, Sugiyama E, et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol* 2011;21:24-31.

Letter to the Editor

Emilio Guirao-Arrabal
Laura León-Ruiz
María José Pérez-Sola
Pedro Luís Carrillo-Alascio

Clarithromycin plus linezolid as a sequential therapy for implantable-cardioverter-defibrillator infection caused by coagulase-negative staphylococci

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa, Almería.

Sir,

Success in the treatment of pacemaker infection needs of an appropriate antimicrobial treatment and the removal of the intracardiac device in most cases. When such removal is not feasible or it is difficult, long term or prolonged antibiotic therapy for at least 3 months is recommended^{1,2}. Treatment in this clinical scenario may be more difficult and there are few antibiotic combinations that can be administered orally with proven efficacy.

A 68-year-old man was admitted to this hospital because of fever. He had a history of ischemic cardiomyopathy: he suffered a myocardial infarction 26 years before, requiring coronary artery bypass graft surgery. Thereafter his left ventricular ejection fraction was 29% and had a low-apical heart aneurysm and a moderate mitral regurgitation. In 2007 a bicameral implantable cardioverter defibrillator (ICD) was implanted. After the insertion he suffered from a skin infection around the implantation area that was treated with antibiotics with good response.

Five years later he was admitted to our hospital because of fever and chills. On examination, his blood pressure was 105/84 mmHg, he had rhythmic pulse without murmur and neither skin lesions nor lymphadenopathies. His abdomen was normal apart from a left inguinal hernia that was reducible without pain. Results of laboratory tests showed 14,500 white cells per mm³, C-reactive protein (CRP) was 229 mg/L with normality in the rest of parameters. Blood-cultures were collected growing both *Staphylococcus epidermis* and *Staphylococcus warnerii* (both resistant to oxacillin and sensible to vancomycin with a MIC 1 mg/L). A transthoracic echocardiography was performed, showing a vegetation adhered to the ICP-cable, in the right ventricular tract.

The patient was transferred to the Cardiac Surgery Unit of our reference hospital being on treatment with daptomycin. ICP was removed and sent for culture but during this procedure the patient suffered from acute heart failure and a new ICD was implanted. The culture of the explanted ICD-pacemaker grew *S. epidermidis* and *S. warnerii* with similar sensitivities than the ones in the blood cultures. The patient completed two more weeks with daptomycin and was thereafter treated with meropenem because infectious complications of the ICU and posterior long-time admission (urinary tract infection due to ESBL-*Escherichia coli* and respiratory tract infection due to *Pseudomonas aeruginosa*). He was later discharged to our hospital to keep in rehabilitation and finish intravenous antibiotics.

The patient deteriorated progressively as a result of this long admission and many complications, suffering from sarcopenia and skin fungus. He started having fevers especially in the afternoons. Blood cultures were taken and another transthoracic echocardiography showed a 15 mm vegetation in the right atrium and an 8 mm vegetation in the ICP-cable in the right ventricle. Blood cultures grew *S. epidermidis* and *S. warnerii* again, with similar sensitivities to antibiotics than the ones in the ICP-cable-culture. The patient was started on intravenous vancomycin 1 g every 12 hours plus rifampicin 600 mg once a day with good response. 6 weeks later the patient was discharged with oral linezolid 600 mg every 12 hours plus oral clarithromycin 500 mg every 12 hours for another 6 weeks. In the follow-up the patient suffered from a UTI caused by ESBL-*Klebsiella pneumoniae* that was successfully treated with intramuscular ertapenem 1 g for 10 days. Apart from that, he was afebrile and stable 24 months later and CRP was <1 mg/L. A control echocardiography showed a residual vegetation over the ICP-cable.

Treatment of ICD infections usually needs of an appropriate antimicrobial treatment and the removal of the intracardiac device but in some cases such removal is not feasible or it is difficult. Some authors have proposed long term or prolonged antibiotic therapy for at least 3 months which is rec-

Correspondence:
Emilio Guirao-Arrabal.
Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital La Inmaculada. Avda. Ana Parra, s/n.
C.P.: 04600. Huércal-Overa, Almería. España.
E-mail: emilio.guirao@gmail.com

ommended based in few scientific references^{1,2}. We used a 3 months-course with this patient because of the good clinical and analytic evolution.

Linezolid plus clarithromycin are synergic antibiotics that can be used in combination in patients with biofilms-related infections, resistant tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria infections but have never been studied in pacemaker or prosthetic-valve endocarditis. Clarithromycin has anti-biofilm properties as demonstrated by *in vitro* studies³. Clarithromycin inhibits biofilm formation of gram-positive organisms even when these organisms exhibit *in vitro* resistance. Therefore, this anti-biofilm activity is independent of the antibacterial activity of clarithromycin and this property seems to be specific for clarithromycin and not general to all macrolides.

Clarithromycin also increase linezolid serum concentration as demonstrated by *in vitro* studies with multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates⁴. In this study, all patients received linezolid 300 mg every 12 hours and clarithromycin was added as a dosage of 250 mg and 500 mg once daily consecutively. The authors demonstrated a 44% increase in linezolid exposure after co-administration with 500 mg clarithromycin. We used linezolid 600 mg every 12 hours and clarithromycin 500 mg every 12 hours in our patient because it is the recommended dosage. This *in vitro* study highlights the need to revise the dosage when these antibiotics are used together, especially if a prolonged treatment is required.

Linezolid is an oxazolidinone antibiotic with antibacterial activity against gram-positive organisms and it has been associated with inhibition of staphylococcal biofilm growth too⁵.

In summary, our clinical success is supported by *in vitro* studies that highlight some optimal properties and synergy of the combination of linezolid and clarithromycin in the treatment of biofilm-related gram-positive infections.

REFERENCES

1. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:458-77.
2. Baddour LM. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci* 2001;322:209-12.
3. Parra-Ruiz J, Vidailac C, Rybak MJ. Macrolides and staphylococcal biofilms. *Rev Esp Quimioter* 2012;25:10-6.
4. Bolhuis MS, van Altena R, van Soolingen D, de Lange WC, Uges DR, van der Werf TS et al. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1614-21.
5. Reiter KC, Villa B, Paim TG, de Oliveira CF, d'Azevedo PA. Inhibition of biofilm maturation by linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: comparison with other drugs. *J Med Microbiol* 2013;62:394-9.

Carta al Director

Laia Arbonés¹
Josep-Anton Capdevila¹
Maria de les Neus Ruiz²
Silvia Carrion³

Rotura esplénica como complicación de una tuberculosis miliar

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital de Mataró

²Servicio de Cirugía. Hospital de Mataró

³Servicio de Digestivo. Hospital de Mataró

Sr. Editor: la tuberculosis (TBC) esplénica es una forma rara de TBC extrapulmonar. Los pacientes con SIDA o inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de padecerla¹. Se da sobretodo en el curso de una TBC miliar o raramente como infección aislada del el bazo^{2,3}. Éste es el tercer órgano más afectado en la TBC miliar después del pulmón y del hígado¹.

El 90% de las roturas esplénicas son por traumatismo existiendo pocos casos descritos de rotura espontánea de un bazo tuberculoso^{4,5}. En la mayoría de ocasiones acontece en pacientes inmunodeprimidos y antes de la administración de tuberculostáticos. Hay descritos escasos casos de rotura esplénica espontánea durante la quimioterapia anti-TBC y algún caso coincidiendo con el síndrome de reconstitución inflamatoria inmune⁶⁻⁹.

Presentamos una paciente con un hemoperitoneo secundario a rotura de bazo por TBC miliar de presentación hepatoesplénica. Se trata de una mujer de 55 años, con enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina e infliximab iniciados por corticodependencia; y con cribado previo negativo para infección latente tuberculosa. Ingresó por fiebre y escalofríos de una semana de evolución y dolor leve en flanco izquierdo, sin aumento del número de deposiciones ni focalidad clínica infecciosa. Desde urgencias se realizó un escáner abdominal que objetivaba cambios residuales por enfermedad de Crohn en íleon, sin signos inflamatorios y algunos ganglios reactivos en cadena ceco-apendicular y tronco celiaco. Analíticamente presentaba proteína C reactiva 2,64 mg/dl, hemoglobina 12 g/dl, leucocitos 4.590/ul, plaquetas 195.000/ul, bilirrubina total 0,4 mg/dl, alanina transaminasa (ALT) 11 UI/l, aspartato aminotransferasa (AST) 19 UI/l, fosfatasa alcalina 58 UI/l, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) 32 UI/l, amilasa 76 UI/l y creati-

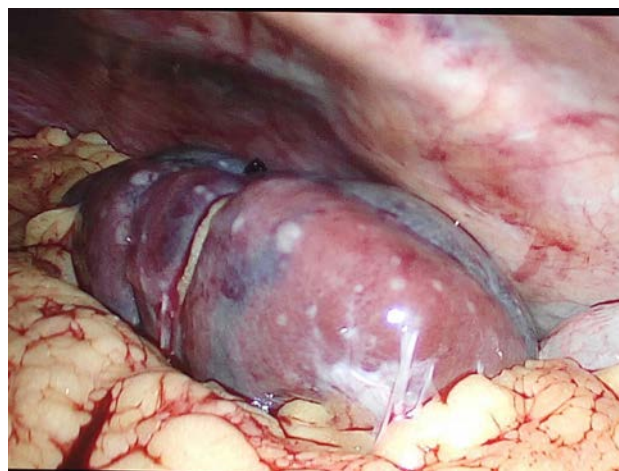


Figura 1 | Tuberculosis esplénica con hematoma y laceración periesplénica.

nina 0,51 mg/dl. Durante el ingreso, la paciente persistía febril siendo negativo el resultado del urocultivo, coprocultivo y los hemocultivos seriados. Las serologías para virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus inmunodeficiencia humana y la PCR para citomegalovirus fueron negativas. Se suspendió el tratamiento con azatioprina ante un posible efecto farmacológico. Al día 12º de ingreso, persistiendo la fiebre, se objetivó un descenso de 2 g de hemoglobina junto con hipotensión que requirió aporte de líquidos. Una entero-RMN solicitada para evaluar la actividad inflamatoria de la enfermedad intestinal, mostró una colección periesplénica y paracólica izquierda que se puncionó con aguja fina guiada por ecografía obteniendo escaso líquido hemático. Al día siguiente por empeoramiento clínico, se realizó una laparotomía detectándose un bazo aumentado de tamaño que presentaba lesiones pustulosas en su superficie con aspecto de diseminación miliar, laceración y un hematoma periesplénico (figura 1).

Correspondencia:
Laia Arbonés.
Hospital de Mataró. Carretera Cirera 230. 08304 Mataró
E-mail: Laia_af3@hotmail.com

Se practicó esplenectomía y biopsia hepática. Con una elevada sospecha de TBC miliar se inició tratamiento antituberculoso cuádruple. La paciente presentó mejoría clínica, quedando afebril. El resultado anatomopatológico mostró afectación hepática y esplénica por granulomas necrosantes con tinción de Ziehl-Nielsen positiva. El cultivo del líquido peritoneal fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, confirmándose el diagnóstico de TBC miliar.

Con los nuevos agentes anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se ha observado un aumento de la incidencia de formas diseminadas de TBC por progresión de una infección tuberculosa recientemente adquirida o mayoritariamente por reactivación de una TBC adquirida en el pasado¹⁰. El riesgo de desarrollar TBC activa es más elevado con infliximab que con etanercept¹⁰. Por ello es clave descartar la presencia de TBC latente en todo paciente candidato a agentes anti-TNF α .

Nuestra paciente no tenía antecedentes de TBC, la radiografía de tórax fue normal y el PPD negativo antes de iniciar infliximab. Ante una fiebre sin foco se sospechó una enfermedad oportunista por lo que se retiró la inmunosupresión y se solicitó el estudio con IGRAs (interferón- γ release assays) que a posteriori fue positivo. El interés del caso radica en la forma de presentación inusual de TBC con fiebre y hemoperitoneo por rotura esplénica espontánea. Esto ha sido reportado pocas veces en la literatura y se ha descrito en relación al síndrome de reconstitución inmune inflamatoria de pacientes inmunodeprimidos con TBC a los que se les retira la inmunosupresión^{6,9}.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dixit R, Arya MK, Panjabi M, Gupta A, Paramez AR. Clinical profile of patients having splenic involvement in tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2010; 57:25-30
2. Rodarte-Shade M, Diaz-Elizondo JA. Splenic tuberculosis. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; 13:420-1.
3. Pratap V, Sinha SP, Bumb SS, Bhaskar DJ. Splenic tuberculosis: a rare entity. *BMJ Case Rep* 2014; 10:2014.
4. Rathore S, George P, Deodhar M, Calton N, George U, Pawar B, et al. Spontaneous rupture of tuberculous spleen in a HIV seropositive patient on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20:822-5.
5. Safioleas MC, Stamatakos MC, Safioleas CM, Diab AI, Agapitos EB. Co-existence of spontaneous splenic rupture and tuberculosis of the spleen. *Saudi Med J* 2006; 27:1588-90.
6. Yeo HJ, Lee SY, Ahn E, Kim EJ, Rhu DG, Choi KU, et al. Spontaneous Splenic Rupture as a Paradoxical Reaction during Treatment for Splenic Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013; 75:218-21.
7. Fegan D, Butcher C, Rees C, Glennon J. Tuberculosis and abdominal pain. *Intern Med J* 2005; 35:437-8
8. Lam KY, Ng WF, Chan AC. Miliary tuberculosis with splenic rupture: a fatal case with hemophagocytic syndrome and possible association with long standing sarcoidosis. *Pathology* 1994; 26:493-6
9. Weber E, Günthard HF, Schertler T, Seebach JD. Spontaneous splenic rupture as manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV type 1 infected patient with tuberculosis. *Infection* 2009; 37:163-5.
10. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:148-55

Carta al Director

Alexandra Martín-Ramírez¹
Rosa María Girón-Moreno²
Diego Domingo-García¹
Teresa Alarcón-Cavero¹

Identificación rápida de *Mycobacterium abscessus* en pacientes con fibrosis quística

¹Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.

²Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.

Sr. Editor: las micobacterias no tuberculosas son microorganismos ambientales ubicuos que tienen el potencial de causar enfermedades respiratorias en determinados grupos de pacientes, como sucede en pacientes con fibrosis quística (FQ). La relevancia clínica y epidemiológica de estas micobacterias, especialmente miembros del complejo *Mycobacterium abscessus*, está aumentando en estos pacientes².

Presentamos dos casos de enfermos adultos con FQ, en los que se llevó a cabo una rápida identificación de *M. abscessus*, gracias a su crecimiento en el medio selectivo para *Burkholderia cepacia* (BCSA, *Burkholderia cepacia* selective agar, BioMérieux) y a la identificación por espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight, Bruker)³ directamente de la colonia, sin llevar a cabo los procedimientos clásicos en micobacterias como son la descontaminación de la muestra y la inactivación y extracción previos a la identificación de micobacterias por MALDI-TOF⁴.

Caso 1

Varón de 21 años de edad que presentaba un genotipo F508 del/F508 del, colonización crónica por *Staphylococcus aureus*, insuficiencia pancreática y diabetes relacionada con FQ. El primer aislamiento de *M. abscessus* se identificó a partir del medio Coletsos (BioMérieux) y MALDI-TOF, utilizándose el procedimiento de extracción para la identificación de micobacterias, 25 días después de la recepción del esputo. Un mes después se recibió la segunda muestra, llevándose a cabo el procesamiento habitual para este tipo de enfermos. Al quinto día aparecieron un escaso número de unidades formadoras de colonias de pequeño tamaño en agar BCSA. Se realizó MALDI-TOF a la colonia directamente sin extracción, identificándose *M. abscessus* con un score de 1,967. Al paciente se le indicó

un tratamiento con amikacina 15 mg/kg cada 24 horas intravenosa (iv), imipenem iv 1 g cada 8 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas vía oral (vo) durante 3 semanas y, posteriormente, amikacina nebulizada 500 mg cada 12 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas vo durante 6 meses.

Caso 2

Varón de 21 años de edad FQ con un genotipo 1609 del CA/ 1609 del CA y colonización crónica por *S. aureus*. Presentaba insuficiencia pancreática y diabetes relacionada con la FQ. En agosto de 2012 se identificó *M. abscessus* de la muestra de esputo, 14 días después de su procesamiento, por su crecimiento en medio Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT, Becton Dickinson) y Coletsos. Un nuevo aislamiento de *M. abscessus* se obtuvo de otra muestra recibida un año y medio después, obteniéndose colonias de la micobacteria en agar BCSA a los 5 días de la siembra de la muestra e identificándose por MALDI-TOF con un score de 1,7. Este segundo aislamiento no creció en medios específicos para el crecimiento de micobacterias. Este hallazgo se repitió a los 20 días, obteniéndose otro aislamiento que creció en BCSA pero no en MGIT. Tras estos aislamientos se inició el tratamiento frente a *M. abscessus*.

Con estos casos se quiere llamar la atención sobre el crecimiento de *M. abscessus* en agar BCSA a los 5 días del procesamiento de la muestra de esputo, y la identificación por la técnica de MALDI-TOF utilizando el protocolo convencional en lugar del protocolo de extracción descrito en micobacterias⁵. De esta forma se consiguen, en primer lugar, el aislamiento de la micobacteria que en ocasiones puede no llevarse a cabo debido a los procesos de descontaminación y, en segundo lugar, la identificación de *M. abscessus* más precozmente que con los estándares recomendados en micobacterias, resultando todo ello de gran utilidad ya que permite alertar al clínico para que solicite una nueva muestra o inicie el tratamiento, con el fin de conseguir la erradicación del microorganismo. Por lo tanto, es necesario observar las colonias que crezcan en el medio BCSA aunque no tengan aspecto compatible con *Burkholderia*

Correspondencia:
Alexandra Martín-Ramírez
Servicio Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario de la Princesa,
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa.
Calle Diego de León, 62, 28006, Madrid, España.
Teléfono: 915202200 - Fax: 914021169
E-mail: sandora12_4@hotmail.com

y realizar MALDI-TOF directamente de la colonia, ya que esto nos permite detectar de forma muy rápida el crecimiento de micobacterias no tuberculosas como *M. abscessus*.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esther CR, Jr., Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9(2):117-23.
2. Burns JL, Rolain JM. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: can we simplify the complexity? *J Cyst Fibros* 2014;13(1):1-9.
3. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier PE, Rolain JM, et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis* 2009;49(4):543-51.
4. Wilen CB, McMullen AR, Burnham CA. Comparison of Sample Preparation Methods, Instrumentation Platforms, and Contemporary Commercial Databases for Identification of Clinically Relevant Mycobacteria by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol* 2015;53(7):2308-15.
5. Panagea T, Pincus DH, Grogono D, Jones M, Bryant J, Parkhill J, et al. *Mycobacterium abscessus* Complex Identification with Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol* 2015;53(7):2355-8.



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

