

Entrevista **Dr. Emilio Bouza**

- 3 Editorial: Clostridium Difficile. 8 Entrevista: Dr. Emilio Bouza.
12 Mesa Redonda: Tratamiento para Clostridium Difficile. 20 Formación: Programa: Recomendaciones de diagnóstico y manejo de la infección por Clostridium Difficile.
22 Nuevos Retos: Trasplante de Microbiota Fecal. 34 Actualidad: Enfermedades causadas por hongos: el "Caballo Troyano" que amenaza al mundo: 150 muertos a la hora.



ESINRC-0001 (Mayo 2011)

AstraZeneca es una compañía biofarmacéutica global, nuestras actividades influyen en la vida de muchas personas

Para pacientes y médicos, trabajamos para proporcionar medicamentos para algunas de las enfermedades más extendidas en todo el mundo.

Para las autoridades sanitarias, nos esforzamos día a día para que nuestros medicamentos ofrezcan un valor real.

Para nuestros empleados, creamos una cultura en la que se sientan recompensados por su aportación.

Para toda la comunidad, queremos que nos valoren por la contribución que nuestros medicamentos hacen a la sociedad y trabajamos por mantener su confianza por el modo en que hacemos las cosas.

Colaboramos estrechamente con todos estos grupos para alcanzar la perspectiva necesaria que nos ayude a descubrir nuevos medicamentos que marquen la diferencia para los pacientes en su lucha contra la enfermedad y que añadan valor a la sociedad.



**Órgano Oficial de la Sociedad Española de
Quimioterapia: Infección y Vacunas (SEQ)**

Publicación bimestral / nº 14 / Año III
Enero 2015

Sociedad Española de Quimioterapia:

Infección y Vacunas (SEQ)

Hospital Universitario San Carlos

28040 Madrid

Telf.: 91 330 34 86 - Fax: 91 330 34 78

riyv@seq.es - www.seq.es



Edita:

Sociedad Española de Quimioterapia:
Infección y Vacunas (SEQ)

Directora:

Dra. Paloma Merino

Consejo de Redacción:

Prof. Juan J. Picazo

Prof. José Prieto

Prof. Emilio Bouza Santiago

Dr. José Barberán

Dr. Francisco Javier Candel

Dra. Paloma Merino

Javier López Iglesias

Junta Directiva SEQ:

Prof. Juan J. Picazo

Prof. José Prieto Prieto

Prof. Emilio Bouza Santiago

Prof. Benito Regueiro García

Prof. José Ramón Azanza Perea

Dr. José Mensa Pueyo

Prof. Magdalena Campins Martí

Dr. Miguel Salavert Lletí

Dr. José Barberán López

Dr. Francisco Javier Candel González

Proyecto Gráfico y Diseño:

Vicente Aparisi (dirección de arte)

creacion@acomm.es

www.acomm.es

Depósito legal: M-16230-2012

Soporte Válido: 02-13-R-CM

Quedan hechos los depósitos que marca la ley. Se prohíbe la reproducción total o parcial del material gráfico y literario que incluye la revista, salvo por expresa autorización escrita.

Clostridium difficile

Desde la Sociedad Española de Quimioterapia queremos daros las gracias por la buena acogida que están teniendo los números de la RIYV. Muchos de vosotros nos habéis transmitido el interés de los temas seleccionados y nos habéis comentado que os han resultado de utilidad para poder difundir y apoyar conceptos que trata nuestra especialidad de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Por desgracia, la trascendencia no sólo científica sino también de salud comunitaria, que tienen, en ocasiones se "olvida" y se ve relegada cuando finalizan "las noticias" sobre epidemias.

En este nº 14 tratamos sobre otra enfermedad que en los últimos tiempos se ha vuelto mediática y que se ha difundido a la población general por haber sido tratada en diferentes revistas y publicaciones generales: La infección por *Clostridium difficile*. Sin embargo, hasta hace poco tiempo se trataba de una entidad que pocas veces se pensaba en ella clínicamente en muchos enfermos ni el diagnóstico microbiológico era óptimo. El desarrollo de nuevas técnicas y algoritmos para dicho diagnóstico, ha permitido que se conozcan más casos, más tipos de pacientes y que se estén descubriendo nuevos aspectos de la enfermedad. Es importante destacar que como siempre, la mayor parte de las veces se trata de una enfermedad que agrava y empeora otros procesos y que por ello nos olvidamos de ella a la hora de cuantificarla: no se añade en los diagnósticos en el informe de alta, no se contabiliza el aumento que supone la estancia media, ni el gasto de tratamiento ni de diagnóstico. Desde nuestra revista queremos acercar a esta gran desconocida que produce una gran morbilidad en nuestros pacientes, y por desgracia en ocasiones los desenlaces pueden ser para ellos fatales.

Los grupos de investigación españoles, como en otros muchos temas de microbiología son pioneros y líderes de investigación. Esperamos aprovechar su experiencia para poder difundir ideas y conocimientos importantes de esta difícil enfermedad, que afecta a personas enfermas en los hospitales y en la comunidad.



Dra. Paloma Merino Amador
Directora

SUMARIO #14

3 Editorial.

Clostridium difficile.

Dra. Paloma Merino.

4 Sumario.

6 Noticias.

Toda la actualidad del sector sanitario español relacionado con la infectología, la inmunología y las terapias antimicrobianas.

8 Entrevista.



Dr. Emilio Bouza.

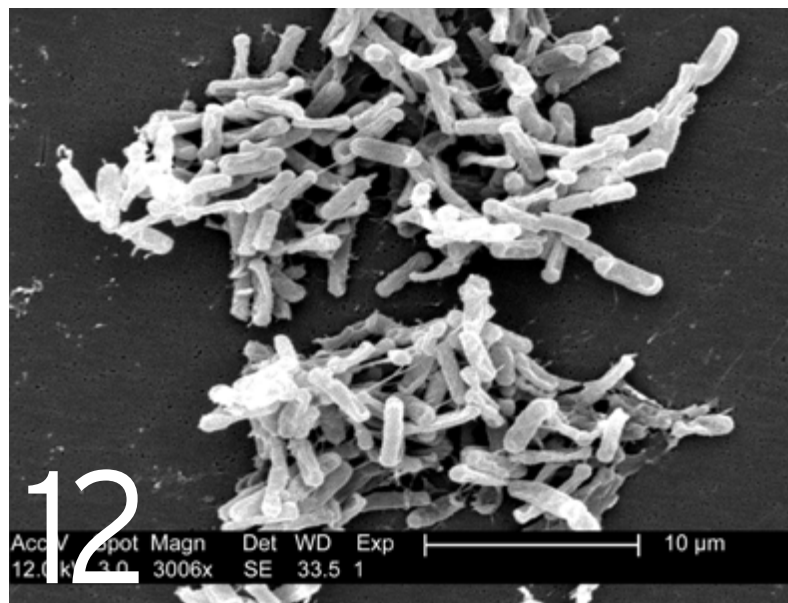
Jefe de Servicio Microbiología y Enfermedades infecciosas Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

12 Mesa redonda.

Clostridium difficile.

Participantes:

- Isabel Sánchez Romero
Servicio de Microbiología Clínica Hospital Puerta de Hierro
- Luis Alcalá
Servicio de Microbiología Clínica-Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"
- Mercedes Marín
Laboratorio de Biología Molecular Servicio de Microbiología Clínica-Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"
- Juan Cuadros
Servicio de Microbiología Clínica y Parasitología
Hospital Príncipe de Asturias
Alcalá de Henares-Madrid



34

20 Formación.

Programa: Recomendaciones de diagnóstico y manejo de la infección por *Clostridium Difficile*

22 Nuevos Retos**Trasplante de Microbiota Fecal.**

El ser humano es un ecosistema complejo en el que cohabitan más células bacterianas que células humanas. La mayor parte de estos microorganismos están localizados en nuestro tracto digestivo y son fundamentales en una gran parte de nuestros procesos fisiológicos. Por esa razón, los cambios o desequilibrios en su composición pueden afectarnos hasta el punto de favorecer la aparición de algunas enfermedades, como es el caso de la infección por la bacteria *Clostridium difficile*.

24 Programa

V Curso de Actualización en Patología Infecciosa y Antimicrobianos de uso Clínico)

Director:

Prof. J J Picazo de la Garza

Coordinador:

Dr. FJ. Candel González, Servicio de Microbiología Clínica.

Auditorio San Carlos. Pabellón Docente

27 y 28 de enero de 2015

Hospital Clínico San Carlos

28 ¿Qué hay de nuevo?

Resumen bibliográfico acerca de nuestro tema de portada. Este mes: *Clostridium difficile*.

30 Sabías Qué...

Sección coordinada por el Dr. José Prieto. Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

La relación infección-arquitectura hospitalaria es incontestable

34 Actualidad

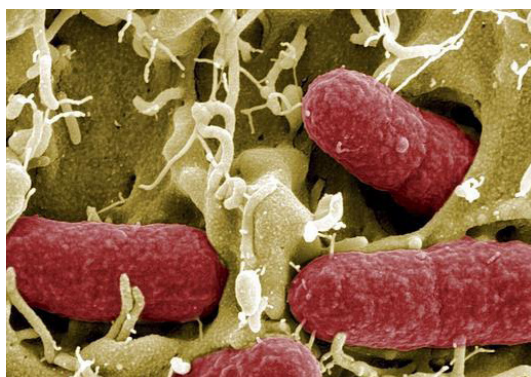
Enfermedades causadas por hongos: el "Caballo Troyano" que amenaza al mundo: 150 muertos a la hora

Esta es una llamada a los políticos y a las instituciones sanitarias para que la desesperada situación de más de 300 millones de personas que sufren cada día por una infección fúngica grave sea escuchada.



Texto: María del Carmen López Díaz

Controversias científicas en Estados Unidos por trasplantes fecales



© http://microbiologyandbioanalysis.blogspot.com.es/2012_01_01_archive.html

En EE.UU. se ha empezado a trasplantar la materia fecal de personas sanas a enfermas, para tratar problemas intestinales de quienes se han vuelto resistentes a los antibióticos.

Puede parecer una droga milagrosa, pero este tratamiento de vanguardia es profundamente sencillo, aunque podría causar un poco de asco.

Un pequeño porcentaje de médicos están usando los llamados trasplantes fecales (introducir a los pacientes infectados materia fecal de un donante sano) para tratar el *Clostridium difficile*, una infección intestinal que provoca náuseas, calambres y diarrea. Y que tan solo en Estados Unidos afecta a medio millón de personas y mata a 15.000 cada año.

La mayoría de los investigadores coinciden en que los temores de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) son lógicos. La materia fecal que no está debidamente analizada, puede contagiar VIH, hepatitis y otros virus y parásitos. Además, no existen estudios a largo plazo de los posibles efectos colaterales.

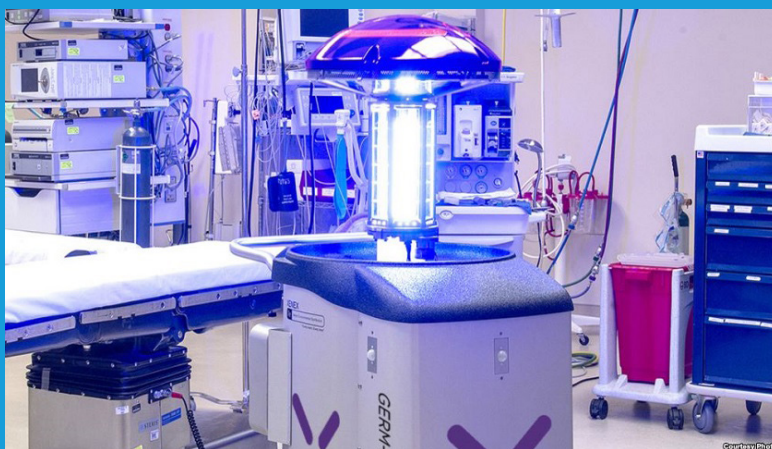
Ahora que muchos pacientes no responden a poderosos antibióticos, los trasplantes fecales aparecen como una terapia eficaz contra las cepas resistentes del *Clostridium difficile*. El método es útil porque las bacterias sanas en la materia fecal del donante ayudan a combatir las infecciones.

"Estamos ante algo que es poco menos que milagroso", dijo el doctor Lawrence Brandt, del Centro Médico Montefiore de Nueva York, quien ha realizado más de 200 trasplantes fecales.

En enero de 2013, el *New England Journal of Medicine* publicó el primer estudio riguroso que demostraba que los trasplantes fecales eran más eficaces que los antibióticos para tratar el *Clostridium difficile* recurrente.

Referencia: Diario El País (Junio 2014)

Robots como arma contra las epidemias



© <http://www.unocero.com>

Una empresa con sede en Texas, *Xenex Disinfection Services*, ha desarrollado un robot como su nueva arma mata gérmenes en la lucha contra las epidemias como la del Ébola. Un robot de cuatro ruedas que puede desinfectar una habitación en minutos con pulsos de luz ultravioleta. El robot lanza rayos ultravioleta C (UVC) con mercurio con el objetivo de reducir al mínimo su toxicidad. Actualmente se encuentra operando en tres centros médicos militares y unos 250 hospitales estadounidenses para destruir los patógenos que causan infecciones.

Morris Miller, director general de la empresa ha declarado que "los robots Xenex han demostrado científicamente ser eficaces contra los patógenos más peligrosos, incluyendo *Clostridium difficile*, el virus del Ébola, el *Norovirus*, la gripe, y las bacterias estafilococos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la *meticilina*, enterovirus D68, ERV entre otras bacterias, virus, mohos, hongos y esporas".

"Aunque la luz ultravioleta ha existido por décadas como una herramienta para la limpieza, las poderosas descargas de luz eliminan los patógenos al instante, de modo que son incapaces de reproducirse o mutar, matando con eficacia en las superficies y en el aire sin contacto, productos químicos o toxicidad" agregó.

Referencia: *Xenex*

Cápsulas fecales frente *Clostridium difficile*



© http://microbiologiaybioanalismo.blogspot.com.es/2012_01_01_archive.html

Los médicos han hallado el medio de tratar las infecciones intestinales con cápsulas fecales, un medio menos desagradable que los trasplantes fecales.

Recientemente, los estudios han revelado que los trasplantes fecales puede restablecer el equilibrio, sin embargo, se administran por medio de procedimientos costosos e invasivos como colonoscopias o tubos en la garganta. Los médicos han tratado de hacerlo también por medio de enemas, pero este tratamiento no siempre da buen resultado.

El doctor Thomas Louie, un especialista en enfermedades infecciosas en la Universidad de Calgary, diseñó un método mejor llamado "cápsula fecal": un tratamiento adaptado a cada paciente.

La materia fecal, por lo general de un familiar, es procesada en el laboratorio. Se la rodea con una triple capa de gel para que no se disuelva antes de llegar a los intestinos.

Días antes de comenzar el tratamiento, los pacientes reciben un antibiótico para matar el *Clostridium difficile*. En la mañana del tratamiento reciben un enema para que "la nueva bacteria penetre en un depósito limpio", explicó Louie. Se necesitan de 24 a 36 cápsulas para acomodar la bacteria necesaria en un tratamiento y son administradas en una sola sesión.

El especialista junto con otros investigadores canadienses pusieron a prueba este método en 27 pacientes. Todos habían padecido al menos cuatro infecciones de *Clostridium difficile* y recaídas, pero ninguno tuvo recurrencia después de consumir las cápsulas fecales.

El doctor Curtis Donskey, del Centro Médico de Veteranos, en Cleveland, que ha practicado trasplantes fecales por medio de colonoscopias, elogió el trabajo. "El enfoque del doctor Louie es completamente novedoso; nadie más lo ha hecho", dijo. "Tengo la esperanza de que este tipo de preparación les facilite enormemente estos procedimientos a los pacientes y para los médicos".

Referencia: 20 minutos (Octubre 2014)

Tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* con Fidaxomicina

CADIME ha participado en la elaboración del informe de evaluación y recomendaciones de uso de fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*, recientemente publicado por la AETSA.

La fidaxomicina es un nuevo antibiótico macrocíclico que ha sido autorizado para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) en adultos. Se trata de un antibiótico bactericida, con actividad frente a la toxina y muy selectivo frente a *Clostridium difficile*.

La ICD, constituye una de las principales causas de infecciones nosocomiales, con una gravedad que puede oscilar desde una diarrea leve a una colitis fulminante. Está causada por la

infección en el recubrimiento interior del colon por la bacteria *Clostridium difficile*, una bacteria Gram (+), anaerobia y formadora de esporas que pueden persistir en las heces ocasionando recurrencias a pesar del tratamiento. Frecuentemente se asocia al uso previo de antibióticos (cefalosporinas, fluoroquinolonas, clindamicina, ampicilina y amoxicilina, principalmente) que destruyen la flora bacteriana intestinal normal y favorecen la proliferación del *Clostridium difficile*. Esta bacteria forma toxinas que pueden causar complicaciones, como: colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforaciones del colon y sepsis.

URL: <http://www.cadime.es/es/noticia.cfm?iid=fidaxomicina-clostridium-difficile>

"La donación de heces puede ser recompensada con cerca de 1000 dólares al mes"

En algunos países como Estados Unidos, es posible obtener dinero haciéndose donante de heces. Se trata de observar las posibilidades que ofrece el trasplante de heces hacia un colectivo de enfermos afectados por una infección recurrente por parte de la bacteria *Clostridium difficile*.

En este contexto y teniendo en cuenta el cada vez más importante peso de nuestro microbioma, una organización norteamericana sin ánimo de lucro, OpenBiome, se está encargando de recolectar heces entre aquellos voluntarios que reúnan una serie de características para trasplantarlas en esos pacientes en los que el tratamiento con antibióticos de *Clostridium difficile* esté desaconsejado o resulte inútil.

OpenBiome gratifica con 40 dólares cada deposición de sus donantes, hasta el punto que si se accede a sus instalaciones para hacer la donación cinco o más días por semana incrementan la gratificación con 50 dólares extra. En total, podría recompensarse hasta con 250 dólares a la semana, pudiendo obtenerse un total de 1.000 dólares al mes.

No obstante, existen algunas condiciones: la donación hay que hacerla *in situ* en la sede de OpenBiome situada en Medford, Massachusetts; los donantes tienen que reunir una serie de características y pasar un control médico. Entre esas características están el tener entre 18 y 50 años; no haber viajado al extranjero en el último año; no tener un Índice de Masa Corporal superior a 30... y por supuesto ser portador de unas heces "saneadas", es decir, que dichas deposiciones estén caracterizadas por una población microbiana adecuada.

Referencia: 20 minutos (Noviembre 2014)



Entrevista

Dr. Emilio Bouza

Jefe de Servicio Microbiología y Enfermedades infecciosas Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

El Dr. Emilio Bouza dirige investigaciones sobre ICD a nivel mundial, siendo uno de los máximos referentes en esta materia.

Hasta hace pocos años, la ICD no despertaba ningún interés especial, sin embargo, en los últimos tiempos tenemos referencias de ella constantemente en congresos, en la literatura médica... ¿Cuál es el motivo? ¿Es una enfermedad importante?

Respuesta: Es una enfermedad muy importante que sin embargo, hasta hace poco no se cuantificaba. Al iniciar los estudios hemos comprobado que supone una importante carga de infección nosocomial, y de la comunidad con las complicaciones que conlleva. El hecho de que antes no se cuantificara tanto se debe a que :

- Se ha confundido en muchas ocasiones con la diarrea asociada a antibióticos.
- Se diagnosticaba con dificultad. Las técnicas microbiológicas han mejorado mucho en los últimos años y esto ha permitido diagnosticar más casos.
- Se produjo en la década de los 2000, una importante epidemia producida por el serotipo 027, que comenzó

en Canadá y EE.UU y después pasó a Europa. En España acabamos de detectar esta cepa. En ocasiones el 027 produce mayor mortalidad y mayor riesgo de recurrencias de la enfermedad.

- Han surgido nuevas estrategias terapéuticas.

¿Cuántas personas se ven afectadas en nuestro país por esta infección?

Respuesta: Es difícil determinar la cifra exacta. Lo que sí sabemos es que en muchas ocasiones no se diagnostica y pasa desapercibida en 2 de cada 3 pacientes (estos datos son de 2008-2009). Gracias a la difusión docente, a las publicaciones y a la concienciación, creemos que actualmente se diagnostica una tercera parte del total porque en los hospitales ha aumentado el diagnóstico pero no hay que olvidar que es una enfermedad que también afecta a los pacientes comunitarios. En el paciente anciano la incidencia es mayor pero también afecta en otras edades. Aún falta mucha concienciación por parte del personal sanitario sobre la enfermedad.



“Aún queda mucho por hacer y por concienciar a la población sanitaria y a los gestores que toman decisiones sobre estos temas.”

El Dr. Emilio Bouza en su despacho del Hospital.



Servicio microbiología 2014.

“En el paciente anciano la incidencia es mayor pero también afecta en otras edades. Aún falta mucha concienciación por parte del personal sanitario sobre la enfermedad.”

¿Cuáles son los principales problemas de esta infección?

Respuesta: Es una enfermedad que presenta una gran morbilidad, sin embargo, la mortalidad no se estima superior al 2-5%. Esta morbilidad supone:

- Graves molestias para los pacientes, que en ocasiones sufren numerosas recaídas y tardan tiempo en recuperarse
- Un aumento de la estancia hospitalaria
- Transmisibilidad a otros pacientes produciendo diseminación nosocomial.
- Aumento del gasto hospitalario.

¿Cree que se toma lo suficientemente en cuenta esta infección en los medios hospitalarios españoles?

Respuesta: No. Aún queda mucho por hacer y por concienciar a la población sanitaria y a los gestores que toman decisiones sobre estos temas. En primer lugar, es difícil conocer el sufrimiento y el gasto exacto que produce cada episodio de ICD. En España se ha estimado que un episodio cuesta entre los 3.000 y 5.000 euros, sin embargo cuando los estudios se realizan más a fondo se ha visto que puede llegar a los 10.000 euros, lo que supone un gasto que sería reducible si se tomaran ciertas medidas como el diagnóstico precoz, la optimización de cuidados y tratamiento, el aislamiento de los pacientes con estas infecciones, etc.



¿Cuáles son las principales líneas de investigación en esta infección?

Respuesta: Actualmente estamos tratando de estudiar la ICD de una manera global por lo que las principales líneas de investigación se dividen en:

- Microbiológicas: Para la mejora y precocidad del diagnóstico
- Estudios de sensibilidad
- Diagnóstico por imagen
- Nuevas estrategias terapéuticas: nuevos fármacos, vacunas, trasplante de heces para cambiar la micro biota del paciente afectado
- Validación de escala de riesgo de recurrencias y gravedad de la enfermedad.

¿Qué recomendaciones realiza a los sanitarios que toman decisiones con respecto a la infección y a la infección nosocomial, en concreto con la ICD

Respuesta:

- En primer lugar que apoyen las actividades docentes y divulgativas sobre la ICD
- Aumentar y mejorar por parte de profesionales el control y el uso de antibióticos
- Aislamiento de los pacientes con ICD
- Control ambiental y aumento de las medias de higiene hospitalarias. ■

“Es una enfermedad que presenta una gran morbilidad, sin embargo, la mortalidad no se estima superior al 2-5%.”

Debate

Clostridium difficile

Los profesionales sanitarios hablan sobre infección asociada a *Clostridium difficile* (ICD), su diagnóstico y control en la Revista Infección y Vacunas.

Participan

- **Isabel Sánchez Romero**
Servicio de Microbiología Clínica
Hospital Puerta de Hierro
- **Luis Alcalá**
Servicio de Microbiología Clínica-
Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”
- **Mercedes Marín**
Laboratorio de Biología Molecular
Servicio de Microbiología Clínica-
Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”
- **Juan Cuadros**
Servicio de Microbiología Clínica
y Parasitología
Hospital Príncipe de Asturias
Alcalá de Henares-Madrid

/ **sabel Sánchez Romero**

¿Qué es la infección por C.D?

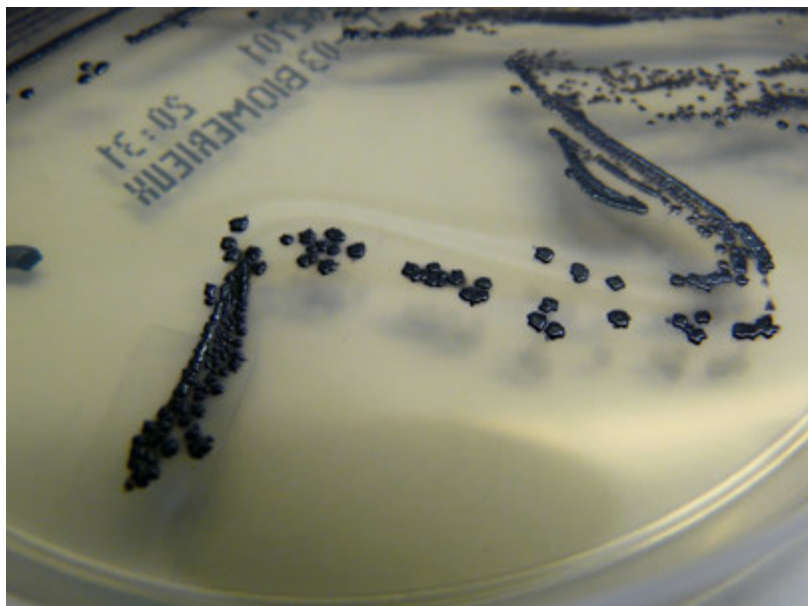
La infección asociada a *Clostridium difficile* (ICD) abarca un amplio rango de manifestaciones clínicas que se sitúan entre la diarrea (manifestación clínica más habitual) asociada a un cuadro endoscópico de colitis inespecífica, hasta la colitis pseudomembranosa, que es la forma más grave, asociada a la visualización en la endoscopia de pseudomembranas que pueden afectar a cualquier segmento de la mucosa del colon o incluso a todo él.

De manera infrecuente pueden producirse complicaciones graves como megacolon tóxico, perforación y peritonitis, que en ocasiones son mortales y las manifestaciones extraintestinales de la infección que son inusuales, incluyen bacteriemia, abscesos esplénicos, osteomielitis, artritis y tenosinovitis.

Desde el reconocimiento de este microorganismo como agente causal de la colitis pseudomembranosa en 1978, esta bacteria anaerobia ha emergido como un importante enteropatógeno y aunque la patogenia de la infección por *Clostridium difficile* (CD) no está del todo aclarada, se sabe que la alteración de la microflora normal

del colon es el principal factor predisponente para la misma. Esta alteración de la flora intestinal aparece mayoritariamente como resultado de la exposición a antibióticos de amplio espectro (clindamicina, cefalosporinas, amoxicilina, quinolonas), y en esos casos, *C. difficile* es capaz de multiplicarse y colonizar el intestino del paciente, afectando más al intestino grueso que al intes-





tino delgado porque necesita una atmósfera anaerobia para sobrevivir.

La bacteria existe en 2 formas: vegetativa que es la que produce las toxinas (toxina A y toxina B) que dañan el revestimiento del colon dando lugar a las manifestaciones clínicas y frente a la que van dirigidos los tratamientos y la forma de espora, forma de resistencia, que no produce toxina y no puede ser atacada por los antibióticos. Las esporas se activan cuando hay un desequilibrio en la flora bacteriana intestinal normal.

Hoy se considera que la infección por *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea adquirida en el hospital en los países desarrollados y es la responsable del 20% de los casos de diarrea y colitis asociada al uso de antibióticos.

¿Por qué se escucha tanto hablar de ella actualmente?

Hay varias razones por las que tenemos focalizada nuestra atención en la infección por *Clostridium difficile*: la repercusión que tiene en salud pública, el aumento de su frecuencia, los cambios epidemiológicos que estamos observando en los últimos tiempos, con la aparición de nuevos grupos y factores de riesgo asociados a la misma y la utilización del microbioma humano como arma terapéutica, se encuentran entre los más significativos.

Respecto a la primera, además de causar un importante grado de dolor, molestia y morbimortalidad en los pacientes que sufren esta infección, los casos de ICD y de ICD recurrente (ésta suele acontecer entre el 10 y el 40% de los pacientes) suponen una carga económica considerable para los sistemas sanitarios de Europa, ya que aumenta la duración y el coste de la hospitalización. Además, la transmisión de este microorganismo se produce con más facilidad en aquellos hospitales que no tienen un programa eficiente de control de la infección, suponiendo un problema importante y una prioridad para los programas de seguridad del paciente.

La epidemiología de *C. difficile* está cambiando a medida que el ribotipo 027 se está extendiendo por todo el mundo, las epidemias de diarrea son más graves, con mayor porcentaje de recurrencias y con una mortalidad significativa asociada con la emergencia de esta cepa hipervirulenta.

“Desde el reconocimiento de este microorganismo como agente causal de la colitis pseudomembranosa en 1978, esta bacteria anaerobia ha emergido como un importante enteropatógeno y aunque la patogenia de la infección por *Clostridium difficile*”.

Isabel
Sánchez

Además, se ha visto que este patógeno causa infección intestinal en una variedad de especies animales (caballos, perros, gatos, pájaros roedores, cercitos recién nacidos) y existe la preocupación de que el ganado pueda servir como reservorio de cepas epidémicas para el hombre.

Por otro lado, esta infección ha sido considerada una infección de adultos y hay poca información sobre su significado en niños, entre el 10 y el 40% de los niños tratados con un antibiótico de amplio espectro desarrollan diarrea a raíz de la alteración de su flora intestinal y se han encontrado trabajos en la literatura científica con una tasa inesperadamente alta (6,7%) de colitis asociada a *Clostridium difficile* que debe ser investigada.

En el contexto de un aumento en la incidencia de la enfermedad, reflejada en las series recientes publicadas, el grupo de pacientes trasplantados de órganos sólido, por sus características, tiene más posibilidad de desarrollar este tipo de infección, y el aumento de las formas graves en este grupo haría aconsejable una serie de guías o recomendaciones específicas para este tipo de pacientes.

Finalmente, hoy en día disponemos de suficiente evidencia como para comprender que la microbiota es un elemento clave en la homeostasis humana, y de todas las partes de nuestra economía, el tracto gastrointestinal supone el principal reservorio de microorganismos y ha sido considerado uno de los ecosistemas más complejos sobre la faz de la tierra. Aunque parezca extraño, el trasplante de materia fecal no es un concepto terapéutico nuevo y ya hace más de 60 años se utilizó por primera vez en el tratamiento de la ICD. A pesar del escepticismo inicial, el trasplante de microbioma fecal es una alternativa terapéutica real para pacientes con enfermedad recurrente por CD.

En el trasplante para el tratamiento de la ICD se ha descrito que la flora colónica pretrasplante era deficiente en bacterias de las familias Firmicutes y Bacteroidetes, pero a los 14 días del trasplante de materia fecal, la flora del paciente era muy similar a la flora del donante, siendo este cambio paralelo a la resolución de los síntomas. Se ha utilizado en más de 600 pacientes con una tasa de curación que ronda el 90%.

El trasplante de materia fecal ya ha conseguido ser la primera aplicación clínica de la manipulación de la microbiota. Es posible que esté abriendo una puerta por la que en los años venideros entre, no solamente la aplicación del propio trasplante de flora fecal a cuadros extradigéticos, sino también el uso de procedimientos similares en otros órganos y sistemas.

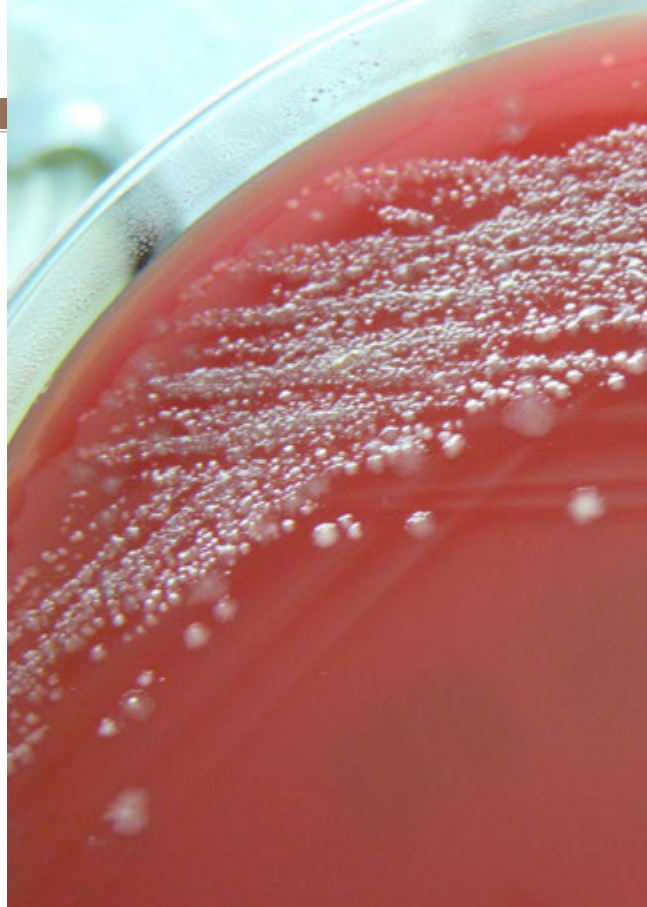
¿Es una infección de la comunidad o propia del hospital?

Como se ha comentado previamente, en estos últimos años se ha producido un cambio en la infección por CD, tanto en la presentación clínica (son formas más graves), como en la población implicada (intra y extrahospitalaria), ya que cada vez se diagnostican más casos en pacientes provenientes de la comunidad, que están haciendo necesario revisar los conceptos más importantes asociados a esta infección.

El uso creciente de antibióticos de amplio espectro tanto en los hospitales como en la comunidad, son fac-

tores que favorecen el incremento de la enfermedad y la aparición de nuevos grupos de riesgo. Pero además, las infecciones en la comunidad están siendo asociadas en pacientes considerados de bajo riesgo, son pacientes más jóvenes, de sexo femenino y en algunos casos, sin que exista el antecedente de consumo previo de antimicrobianos.

Un grupo de pacientes en los que se ha descrito con relativa frecuencia la ICD extrahospitalaria serían los afectados de enfermedad inflamatoria intestinal, en los que el antecedente de exposición a antibióticos no está claro, pero sí el uso de corticoides. Quizás las alteraciones que la propia enfermedad inflamatoria intestinal provoca en la flora intestinal facilita por sí misma la ICD en estos paciente. También se ha descrito, que el viajar a un país de bajos ingresos facilita la adquisición de ICD tanto en pacientes hospitalizados como en comunitarios. ■



“El diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) se basa en la detección de las toxinas A y B de este microorganismo ya que son las responsables de esta infección y, además, no están presentes en todas las cepas de *C. difficile*”.
Luis Alcalá



Luis Alcalá y Antonia Fernández Chico

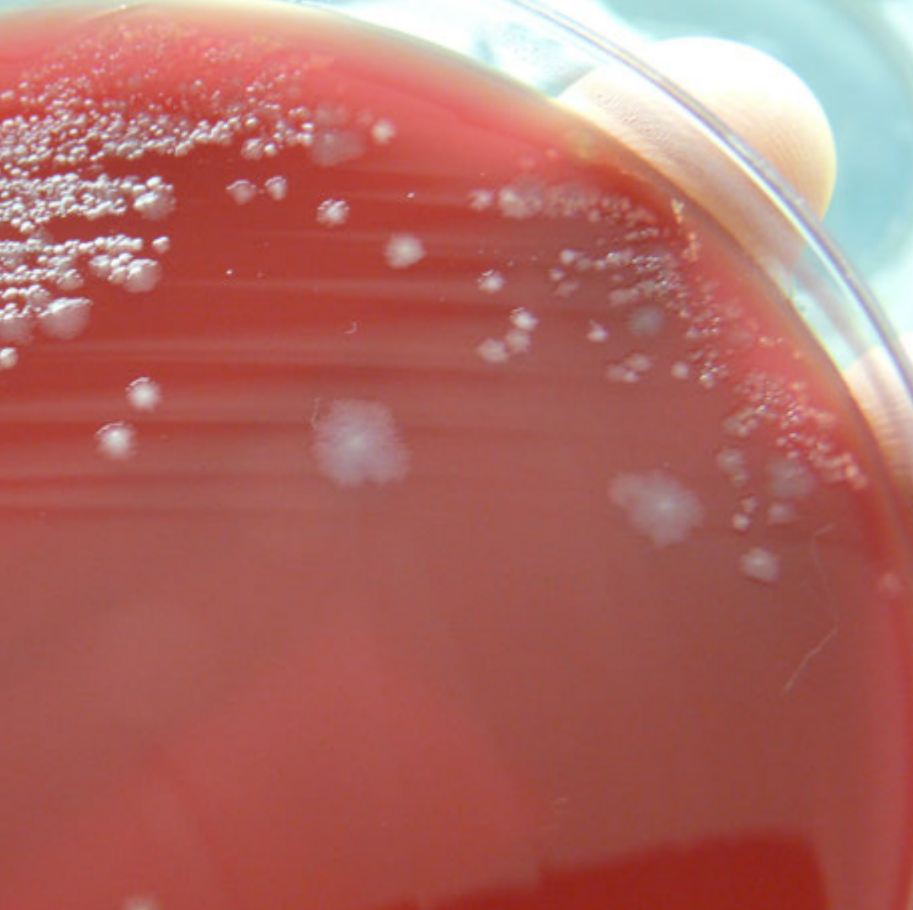
¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) se basa en la detección de las toxinas A y B de este microorganismo ya que son las responsables de esta infección y, además, no están presentes en todas las cepas de *C. difficile*. Por otra parte, el diagnóstico siempre debe realizarse lo más rápidamente posible para que se pueda tratar cuanto antes al paciente y para instaurar medidas de aislamiento del paciente ya que la capacidad de formar esporas de *C. difficile* lo convierten en un patógeno muy transmisible. Actualmente no existe ningún método rápido lo suficientemente coste-eficaz como para ser utilizado por sí mismo como método diagnóstico. La solución pasa por el uso de algoritmos diagnósticos basados en la utilización como método de cribado de la detección de la enzima glutamato deshidrogenasa, una enzima presente en *C. difficile* tanto toxigénico como no toxigénico, y como método confirmatorio de los resultados positivos técnicas de amplificación del gen

de la toxina A ó B. Estos algoritmos son recomendados por las principales guías internacionales y son capaces de diagnosticar un 85-90% de los casos de ICD con valores predictivos tanto positivos como negativos mayores del 95%. Además, se recomienda realizar un cultivo toxigénico (cultivo de las heces en medios de cultivo selectivos y detección de las toxinas A y B a partir de los aislados) a todas las muestras de heces ya que permite, por un lado, confirmar los resultados obtenidos por el algoritmo diagnóstico y, por otro, diagnosticar ese 10-15% de episodios no diagnosticados por éste.

¿Es importante realizar un diagnóstico “exhaustivo” en todos los centros?

Sí, ya que diversos estudios multicéntricos realizados durante los últimos años han mostrado que existe un importante infradiagnóstico de la ICD en los hospitales españoles. En el último estudio, realizado en 2013, se comprobó que la mitad de los episodios de ICD no eran diagnosticados en los hospitales españoles y que la principal causa del infradiagnóstico era una falta de sospecha clínica de la ICD. Este bajo índice de sospecha clínica se producía especialmente en pacientes menores de 65 años y en aquellos que no estaban hospitalizados. Es evidente que una sobrealoración de los tradicionales factores de riesgo de la ICD como la edad avanzada o la hospitalización pueden actuar como barreras a la hora de diagnosticar estas infecciones por lo que es necesario alertar a los clínicos de la naturaleza universal de la ICD. Por otra parte, el papel del microbiólogo desde el laboratorio resulta también fundamental ya que puede mejorar el rendimiento diagnóstico de la ICD si, además de procesar para ICD las muestras de heces con solicitud expresa, procesa aquellas muestras no formes recibidas en el laboratorio con una petición microbiológica distinta. En este contexto sólo cabría una excepción: los niños menores de 2 años, ya que todavía no queda muy claro el papel que tiene la ICD en este grupo poblacional por lo que no estaría recomendada la búsqueda sistemática de *C. difficile* toxigénico en niños menores de 2 años salvo cuando haya una petición expresa. ■



Mercedes **Marín**



¿Por qué es importante conocer los tipos de cepas de *C. D* productoras de infección?

La infección asociada a *C. difficile* (ICD) es una enfermedad transmisible que da lugar a importantes brotes intrahospitalarios, pero que también puede adquirirse de forma comunitaria. Dentro de *C. difficile* existen cepas que no son toxigénicas y por tanto que no producen la enfermedad y cepas toxigénicas que son las que causan ICD. Dentro de estas últimas, se han reconocido distintas variantes que difieren cuanto a transmisibilidad y virulencia. Las distintas cepas de *C. difficile* son prácticamente indistinguibles por métodos fenotípicos, siendo necesarios estudios moleculares para su diferenciación.

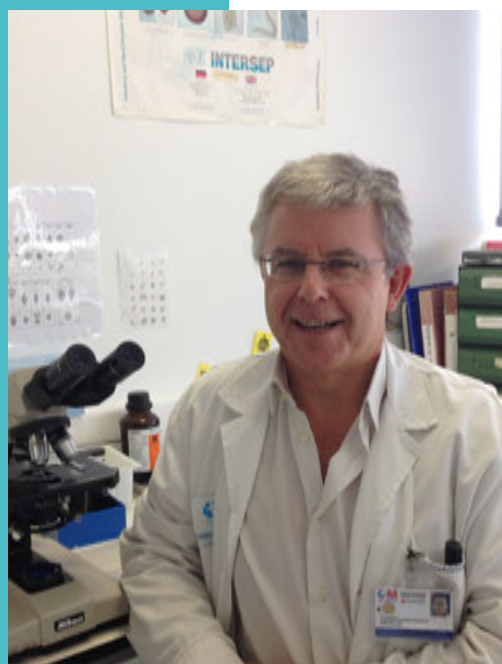
“La importancia de la aplicación de estos métodos quedó patente en el estudio de un gran brote que se detectó a partir de 2003 en Norteamérica y que se extendió posteriormente a varios países de Europa, dando lugar a un importante aumento en la incidencia y severidad de los casos de ICD”.
Mercedes Marín

Los métodos de tipado molecular comparan el ADN de las distintas cepas y permiten detectar la presencia de clones reconocidos internacionalmente como hipervirulentos. Además, son fundamentales para reconocer la presencia de brotes debidos a transmisión de aislados entre pacientes y también son útiles para distinguir cuando una recurrencia de la ICD se debe a una recidiva de la misma cepa o se ha producido una reinfección con una cepa distinta. En el tipado molecular de *C. difficile*, se emplean diversos métodos que son laboriosos y complejos y que en general requieren personal especializado para su realización e interpretación. El ribotipado es el método más empleado hasta ahora en Europa (hay descritos más de 250 ribotipos de *C. difficile*) y actualmente se combina con un método de subtipado conocido como MLVA (multilocus variable number of tandem DNA repeats analysis) que permite diferenciar entre aislados del mismo ribotipo.

La importancia de la aplicación de estos métodos quedó patente en el estudio de un gran brote que se detectó a partir de 2003 en Norteamérica y que se extendió posteriormente a varios países de Europa, dando lugar a un importante aumento en la incidencia y severidad de los casos de ICD. Gracias a la realización de estudios de epidemiología molecular, se pudieron asociar los casos detectados, con la transmisión nosocomial de una cepa perteneciente al ribotipo 027. En el Reino Unido, el brote de ICD causado por el ribotipo 027, se consiguió atajar con la implementación de medidas estrictas de control, que incluyeron la declaración obligatoria de los casos y la creación de centros de referencia para el estudio molecular de los aislados de *C. difficile*. Los estudios realizados en estos brotes pusieron de manifiesto, que para disminuir la incidencia de la ICD es necesario el diagnóstico precoz y el estudio de las rutas de transmisión del microorganismo. En España los escasos estudios que incluyen una descripción de la epidemiología molecular de *C. difficile*, demuestran que el ribotipo 027 por el momento no es muy prevalente, siendo mayoritarios otros ribotipos como 014/020, 001 y 078/126 (presente también en casos de ICD en animales).

Por tanto, hay que considerar que para realizar un control adecuado de esta importante infección y disminuir su incidencia, es fundamental no sólo hacer un correcto estudio de epidemiología clínica, sino que habría que llevar a cabo una completa caracterización de los aislados mediante técnicas de tipado molecular (para ello es necesario el cultivo del microorganismo), ya es la única forma de documentar de forma precoz la aparición de brotes, la presencia de cepas hipervirulentas, la transmisión de una misma cepa entre pacientes del mismo o diferentes hospitales y también para detectar la existencia de reservorios ambientales del microorganismo (*C. difficile* es un microorganismo esporulado que puede persistir en el ambiente que rodea al paciente favoreciendo su transmisión). Además, la vigilancia activa de los clones de *C. difficile* circulantes y la caracterización de las cepas implicadas en los casos graves, el estudio de los clones implicados en la ICD comunitaria y la presencia de *C. difficile* en alimentos

“Para el tratamiento de la infección por *C. difficile* (ICD) debe valorarse en primer lugar si es posible suspender o modificar los antibióticos



que favorecieron el sobrecrecimiento de esta bacteria”.
Juan Cuadros

de origen animal sería fundamental para un mejor conocimiento y control de la ICD.

¿En qué aspectos cree que se debería invertir para mejorar los estudios de epidemiología molecular en la infección por C.D?

En España, no existe como en otros países, un centro de referencia donde los distintos laboratorios de microbiología clínica puedan enviar los aislados de *C. difficile* para realizar estudios moleculares que permitan la caracterización de brotes y la detección de cepas de alta transmisibilidad y virulencia. Por lo que quizás, uno de los primeros pasos para controlar y conocer esta enfermedad, sería la declaración obligatoria de los casos y el envío de los aislados de *C. difficile* a centros de referencia para su estudio, al menos en caso de brotes o cuando se registran casos graves de ICD. Estas medidas, por supuesto, deberían estar asociadas con un diagnóstico microbiológico rápido y óptimo que permita el control de la transmisión principalmente a nivel hospitalario. Además, la realización de cortes nacionales de prevalencia en los que se estudie la situación de la enfermedad y se caractericen los aislados, posiblemente permitiría un mejor conocimiento de la ICD que llevaría a instaurar medidas óptimas para su tratamiento y control. ■

 Juan Cuadros

¿Cuál es el tratamiento?

Tratamiento de la ICD

Para el tratamiento de la infección por *C. difficile* (ICD) debe valorarse en primer lugar si es posible suspender o modificar los antibióticos que favorecieron el sobrecrecimiento de esta bacteria. Si la situación clínica del paciente lo permite y los antibióticos siguen siendo necesarios, se utilizarán preferentemente antimicrobianos menos relacionados la ICD como los aminoglucósidos por vía parenteral, sulfonamidas, macrólidos, vancomicina o tetraciclina. Es importante recordar que sólo deben tratarse los pacientes con diarrea y otros síntomas como dolor abdominal, náuseas o vómitos y no pacientes asintomáticos sin diarrea en los que se ha realizado, sin estar indicado, pruebas de detección de toxina de CD que fueron positivas. Además, conviene evitar agentes antiperistálticos como la loperamida y se administrarán fluidos y electrolitos según necesidades.

Una vez evaluado el paciente, en los casos de gravedad leve o moderada, puede administrarse metronidazol o la vancomicina por vía oral durante 14 días, aunque es preferible el primero por ser más barato y no asociarse al problema de la emergencia de ERV (enterococos resistentes a vancomina). Si

el paciente mejora con el tratamiento y después de finalizado los síntomas reaparecen, estamos ante una recidiva causada en la mitad de los casos por la misma cepa bacteriana. Las recidivas suelen aparecer entre 2 y 3 semanas después del episodio inicial y hasta en uno de cada cuatro de los pacientes tratados inicialmente con metronidazol o vancomicina, sobre todo en pacientes mayores (> 65 años) o con enfermedades de base graves. El primer episodio de recurrencia puede tratarse otra vez con metronidazol o vancomicina, según la gravedad del cuadro clínico, aunque la fidaxomicina se ha asociado a tasas menores de recidiva posterior que la vancomicina (15 vs 25%, en un estudio). La posibilidad de recidivas múltiples es elevada en estos pacientes y la fidaxomicina ha mostrado ser la opción más eficaz en estos casos, aunque se han utilizado también otras pautas como la administración con pulsos de vancomicina o rifaximina. El trasplante fecal ha sido también una opción muy eficaz en pacientes seleccionados y refractarios al tratamiento y actualmente se está utilizando ya en formato de cápsulas.

¿Qué medidas a nivel general cree que deberían adoptarse y que pueden facilitar la disminución de esta infección?

Medidas generales

En el hospital es muy importante prevenir la transmisión horizontal de la bacteria, por lo que es fundamental la coordinación con los Servicios de Medicina Preventiva para se adopten medidas de precaución de contacto, como el uso de habitaciones individuales, lavarse las manos antes y después de atender a los pacientes, así como la desinfección de superficies por métodos de arrastre, ya que las esporas de *C. difficile* son resistentes a las soluciones alcohólicas, entre otras.

La medida general más importante para prevenir la ICD es el uso racional de antibióticos, ya que está demostrado que esta enfermedad aparece por la supresión selectiva con antibióticos del microbioma intestinal. Con todo, factores como el envejecimiento de la población y el aumento del número de personas inmunodeprimidas o receptoras de trasplantes y de prótesis aumentan actualmente de forma significativa el número de infecciones bacterianas multirresistentes que requieren antibióticos. Es poco probable que el futuro pueda reducirse drásticamente el consumo de antibióticos en este tipo de pacientes, aunque si debe racionalizarse.

Por otro lado, en varios estudios nacionales e internacionales se ha comprobado que la ICD es frecuente también en la comunidad y varios estudios de epidemiología molecular recientes indican que la clonalidad es rara en los hospitales. Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la infección se transmita por contacto con reservorios animales o sus heces, o por vía alimentaria a partir de carnes de cerdo o aves de corral, entre otras, donde en EE UU y Canadá se han detectado en los últimos 10 años la presencia creciente de cepas hipervirulentas de *C. difficile* de los ribotipos PCR 027 y 028. Según la teoría zoonótica, la infección podría adquirirse en la comunidad y los portadores asintomáticos de cepas toxigénicas desarrollarían la enfermedad al recibir antibióticos que alteran su flora intestinal. En este sentido, y si futuros estudios confirman esta vía de transmisión, sería fundamental controlar la infección en el reservorio animal para reducir la prevalencia de la infección humana. ■



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

DIFICLIR™

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



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

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

1. DIFICLIR™ EMA Public Assessment Report 2011.



astellas
Leading Light for Life

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



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de fidaxomicina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

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

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Descripción de la población de pacientes incluidos en ensayos clínicos

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inhibidores de la gp-P sobre fidaxomicina

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

Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P

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

Efecto de fidaxomicina sobre otros transportadores

Fidaxomicina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de rosuvastatina, un sustrato de los transportadores OATP2B1 y BCRP. La administración concomitante en personas sanas de 200 mg de fidaxomicina dos veces al día, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, no tuvo un efecto sobre el AUC₀₋₂₄ de rosuvastatina. La C_{max} de rosuvastatina aumentó aproximadamente un 17%, lo que indica, que no se puede excluir un aumento en la tasa de absorción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis aguda.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

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

Recubrimiento:

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

5.2 Incompatibilidades

No procede.

5.3 Periodo de validez

3 años.

5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

5.6 Precauciones especiales de eliminación

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

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/001-004

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

05/12/2011

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2014

10. PRESENTACIONES Y PRECIO

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

Programa: Recomendaciones de diagnóstico y manejo de la infección por *Clostridium Difficile*

MANEJO TERAPÉUTICO

CLÍNICA	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Episodio Inicial, No grave	Metronidazol oral 500 mg/8 horas 10 días A-I Vancomicina oral 125 mg/6 horas 10 días B-I Fidaxomicina oral 200 mg 12horas 10 días B-I Si la vía oral no es posible: Metronidazol iv 500 mg/8 horas 10- 14 días A- II
Episodio Inicial, Grave o Grave Complicado	Vancomicina oral 125 mg/6 horas 10 días A- I Fidaxomicina oral 200 mg 12horas 10 días B- I* Se puede considerar incrementar la dosis de Vancomicina oral a : Vancomicina oral 500 mg/6 horas 10 días B-III Si la vía oral no es posible: Metronidazol iv 500 mg/8 horas + Vancomicina enteral 500 mg 16 horas 14 días B- III Si ilico total, sustituir vancomicina oral por enema de vancomicina (500mg en 100ml de salino/6 horas)
Primera Recurrencia (o Riesgo de Recurrencia)	Vancomicina oral 125 mg/6 horas 10 días B- I Fidaxomicina oral 200 mg 12horas 10 días B- I
Siguientes Recurrencias	Vancomicina en régimen de educación gradual y/o en dosis interrumpidas B- II (1ª semana: Vancomicina oral 500mg/6h 2ª semana: Vancomicina oral 250mg/6h 3ª semana: Vancomicina oral 125mg/6h Posteriormente Vancomicina oral 125mg/6h en días alternos durante 2-6 semanas) Fidaxomicina oral 200 mg 12horas 10 días B- II
Tratamientos Alternativos	Siempre consultar experto Siempre consultar experto

Adaptado de las guía Europeas publicadas en 2014.
Grado de evidencia Recomendación A = fuerte (Apoya firmemente su recomendación); B = azul (Apoya moderadamente su recomendación)

MEDIDAS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL

- Habitación individual. Si no es posible, compartida con otro paciente infectado o colonizado por CD.
- Precauciones de contacto:
 - Al ENTRAR en la habitación: Higiene de manos con preparados de base alcohólica, uso de guantes y bata.
 - Al SALIR de la habitación: Retirar el equipo de protección personal e imprescindible higiene de manos con agua y jabón (los preparados de base alcohólica no son espontáneos).
- Uso de material o equipos desechables siempre que sea posible. En caso contrario, desinfección entre paciente y paciente. Evitar el uso de termómetros rectales.
- Limpieza:
 - Emplear hipoclorito (lejía - 1000 ppm).
 - Material de limpieza específico y exclusivo para las habitaciones de pacientes colonizados/infectados.
 - Intensificación de la limpieza de la habitación reforzando aseo, dispositivos que rodean al paciente (barras de la cama, monitores, pie de goteo...) y superficies frecuentemente tocadas por el personal (pomos de puertas, interruptores, teléfono...).
 - Limpieza terminal al alta del paciente.
- Implementar programas de Uso Racional de Antibióticos



DEFINICIONES (I)

Infección por *Clostridium difficile* (ICD)

Si cumple 1 + (2 ó 3 ó ambos):

1. Manifestaciones clínicas compatibles con ICD: Diarrea (≥ 3 evacuaciones de heces no formadas en 24 horas) o íleo o megacolon tóxico
2. Muestra de heces con resultado positivo para la presencia de *C. difficile* toxigénico o sus toxinas
3. Hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que demuestren colitis pseudomembranosa

Clasificación de la Gravedad de la ICD

INFECCIÓN GRAVE

Si se cumple uno o ambos de los siguientes criterios de gravedad:

- Recuento de leucocitos $\geq 15.000/\mu\text{l}$
- Incremento de creatinina $> 50\%$ del nivel basal

INFECCIÓN GRAVE COMPLICADA

Infección que cumple alguno de los siguientes criterios:

- Hipotensión o sepsis
- Íleo paralítico
- Megacolon tóxico
- Perforación intestinal
- Requiere ingreso en UCI debido a la ICD
- Requiere cirugía debido a la ICD

NO GRAVE

No cumple criterios de infección grave ni grave complicada.

DEFINICIONES (II)

Recurrencia de la ICD

- Pacientes que cumplen de nuevo criterios de ICD en un periodo comprendido entre 3 y 60 días de un episodio previo de ICD clínicamente resuelto.

DIAGNÓSTICO (I)

¿En qué pacientes sospechar ICD?

- En episodios diarreicos adquiridos tanto en el ámbito nosocomial como en el comunitario, en pacientes con o sin los factores de riesgo tradicionales (antibióticos).

Tipo de muestras microbiológicas

- Siempre que sea posible, se deben enviar muestras de heces (no tomes).
- En caso de pacientes con colitis, la muestra de heces es más sensible que la biopsia de colon.
- Cuando la obtención de heces no sea posible, es aceptable remitir una torunda rectal o perineal siempre que tengan restos de heces visibles macroscópicamente.

¿Cuántas muestras de heces se deben enviar?

- El número de muestras de heces más coste-efectivo para el diagnóstico de la ICD es uno.

¿Medio de transporte válido?

- Son válidos tanto recipientes sin medio de transporte como aquellos que contengan medio de transporte para enteropatógenos aeróbicos (como Cary-Blair).

DIAGNÓSTICO (III)

¿Se deben procesar para diagnóstico todas las muestras de heces diarreicas remitidas al laboratorio de microbiología?

- Si, independientemente de la petición expresa de diagnóstico de ICD, con excepción de pacientes menores de 2 años.

¿Es recomendable enviar muestras para el seguimiento de la ICD?

- No, ya que en pacientes asintomáticos *C. difficile* puede persistir semanas tras la resolución de la ICD.
- Si, en recurrencias.

Técnicas de Diagnóstico Microbiológico

Prueba rápida

- Detección GDH por EIA y confirmación de resultados positivos mediante detección génica de las toxinas únicamente o en combinación con EIA de las toxinas A/B.

Método de referencia

- Se recomienda, cuando sea posible, realizar un cultivo toxigénico de todas las muestras. La sensibilidad de la prueba rápida es de un 85-95%.

Pruebas de Sensibilidad

- Se deben realizar de manera periódica para monitorizar la aparición de resistencias o en situaciones específicas y en centros de referencia.

Trasplante de Microbiota Fecal

El ser humano es un ecosistema complejo en el que cohabitan más células bacterianas que células humanas. La mayor parte de estos microorganismos están localizados en nuestro tracto digestivo y son fundamentales en una gran parte de nuestros procesos fisiológicos. Por esa razón, los cambios o desequilibrios en su composición pueden afectarnos hasta el punto de favorecer la aparición de algunas enfermedades, como es el caso de la infección por la bacteria *Clostridium difficile*.

Aunque la mayoría de estos desequilibrios patológicos son reversibles, algunos son persistentes dando lugar a enfermedades crónicas o a episodios recidivantes. Estos hechos abren una ventana al tratamiento de los desequilibrios de la microbiota mediante el trasplante de microbiota fecal (TMF). El TMF consiste en la transferencia de una solución de materia fecal de un donante sano al tracto gastrointestinal de un paciente con el fin de restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal.

Se han encontrado evidencias de que este tipo de tratamiento se empleaba ya en el siglo IV en China. El TMF fue utilizado por primera vez para tratar la colitis pseudomembranosa en 1958 en Denver, Estados Unidos. Más recientemente, este procedimiento se ha realizado en diversos países, fundamentalmente para el tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile*, aunque también en la enfermedad inflamatoria intestinal, otros trastornos gastrointestinales e incluso no gastrointestinales como la diabetes.

El TMF ha demostrado ser un procedimiento seguro y con una gran eficacia para el tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile*. En el único ensayo controlado hasta la fecha, publicado por Van Nood en la prestigiosa revista científica *New England Journal of Medicine*, se demostró que el TMF era significativamente más eficaz que la vancomicina para el tratamiento de la infección por *C. difficile* recurrente con una tasa de resolución global del 94%.

¿Cómo se lleva a cabo el TMF?

Primero, hay que considerar que el paciente (receptor del TMF) sea un candidato apropiado. En general, se considera contraindicado el TMF en pacientes con graves comorbilidades o en aquellos pacientes que están inmunodeprimidos, a pesar de lo cual, y aunque de forma anecdótica, algunos pacientes con estas características han sido tratados con buenos resultados. Así mismo, hay que realizar una estricta

selección del donante de heces mediante la utilización de cuestionarios similares a los utilizados para la donación de sangre y mediante la realización de un cribado en suero y heces para descartar la presencia de enfermedades infecciosas.

Una vez seleccionado el donante idóneo, sus heces se someten a un proceso de dilución, habitualmente en suero salino o agua, y a una posterior filtración. La cantidad de heces y de diluyente depende de la vía de administración de la solución, aunque en general cuanto mayor sea la cantidad mejores resultados se obtienen. El tipo de administración más frecuentemente utilizada es mediante colonoscopia, aunque también es útil mediante sonda gastrointestinal o enemas. El lugar de infusión que ha demostrado una mayor tasa de éxito es el colon ascendente.

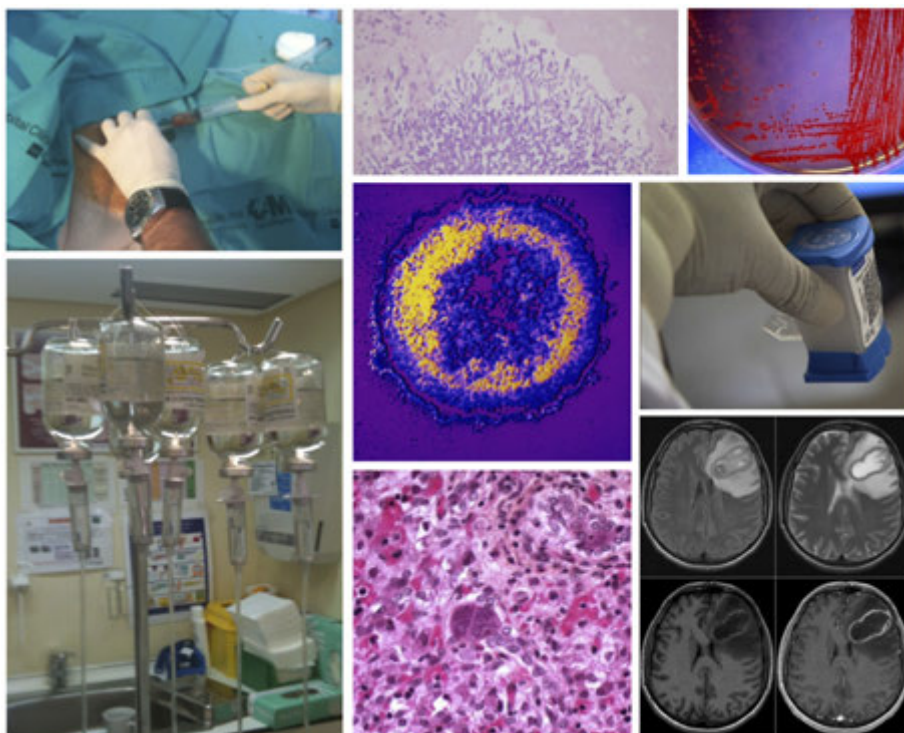
A pesar de que el TMF es relativamente fácil de realizar, una serie de retos deben superarse para que este procedimiento sea ampliamente aceptado en la práctica clínica. La mayor parte de las soluciones a estos retos ya están en desarrollo. En el año 2012, investigadores de la Universidad de Minnesota, demostraron que el TMF no perdía eficacia utilizando preparaciones estandarizadas de heces congeladas. Estos datos han permitido el desarrollo de los llamados "bancos de heces", con preparados disponibles listos para su uso, permitiendo así que el procedimiento esté al alcance de más hospitales.

Además, de manera reciente, el grupo de investigación liderado por Ilan Youngster, ha ido un paso más allá, consiguiendo demostrar la eficacia de este procedimiento en una forma farmacéutica más cómoda para los pacientes como son las cápsulas. Con estos recientes avances el trasplante de microbiota fecal quizás pueda convertirse en una opción terapéutica de uso generalizado, aunque todavía se necesitan estudios más amplios para confirmar estos resultados y para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo. ■



“La
El TMF ha
demostrado
ser un
procedimiento
seguro y con
una gran
eficacia para
el tratamiento
de la infección
recurrente por
C. difficile.”

Elena Reigadas Ramírez,
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
Departamento de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario Gregorio Marañón



V Curso de Actualización en Patología Infecciosa y Antimicrobianos de uso Clínico

Director: Prof. JJ Picazo de la Garza

Coordinador: Dr. FJ. Candel González, Servicio de Microbiología Clínica

Auditorio San Carlos.
Pabellón Docente
27 y 28 de enero de 2015
Hospital Clínico San Carlos

**Curso organizado desde la Comisión de Profilaxis y Política
de Antibióticos del Hospital Clínico San Carlos de Madrid**

**Inscripciones en la dirección de email: infeclinico2015@gmail.com
dejando nombre completo, DNI y Centro de Trabajo**



Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición oficial de la SEIMC



Trabajando juntos por un mundo más sano

Actividad científica considerada de interés por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, por la Sociedad Española de Quimioterapia, por la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica, Por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos y por la Cátedra Pfizer de Enfermedades Infecciosas

Martes 27 de enero

16:00-16:15 Inauguración oficial del curso.

JJ. Picazo de la Garza y FJ. Candel González.

16:15-16:45 Conferencia inaugural.**Actualización en la infección por el virus Ébola.**

M. Martínez Yoldi. Sección de Virología. Departamento de Microbiología Clínica. Hospital Clínico de Barcelona. Instituto de Salud Global de Barcelona.

Módulo I Bacteriología I

Moderadores: JJ. Picazo y FJ. Candel. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

16:45-17:15 Aplicabilidad de las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico (innovación tecnológica).

R. Cantón. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

17:15-17:45 Staphylococcus aureus sensibles a cloxacilina con CMI elevadas a glucopéptidos. Ponemos siempre cloxacilina?

JM. Aguado. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital 12 de octubre. Madrid.

17:45-18:15 Aplicabilidad de los parámetros Pk/Pd de los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones complejas y resistencias extremas.

JP. Horcajada. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona.

18:15-18:30 Descanso. Café.**Módulo II Virología**

Moderadores: JM. González del Castillo (Servicio de Urgencias) y A. Suárez (Servicio de Microbiología Clínica). Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

18:35-19:00 Optimización de estrategias en la prevención de la infección por CMV en el trasplante.

D. Navarro. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico. Valencia.

19:00-19:30 Actualización terapéutica en la Hepatitis C.

MJ. Devesa. Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

19:30-20:00 Es posible la curación de la infección VIH?

S. Moreno. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Miércoles 28 de enero

Módulo III Micología

Moderadores: M. Salavert. (Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Politécnico La Fe. Valencia) y FJ Candel (Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid).

16:00-16:40 Aproximación al manejo de la candidiasis invasiva en el paciente no neutropénico (medicina interna, cirugía, intensivos).

J. Mensa. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico. Barcelona.

16:40-17:20 Infección por hongos filamentosos en el paciente inmunosuprimido: profilaxis y tratamiento.

I. Ruiz. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'hebron. Barcelona.

17:20-17:40 Descanso. Café.

Módulo IV Bacteriología II

Moderadores: JR. Paño (Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital La Paz. Madrid) y FJ. Candel (Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid).

17:40-18:10 Detección de enterobacterias portadoras de carbapenemasas (EPC) en la rutina del laboratorio.

E. Cercenado. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

18:10-18:40 Esquemas terapéuticos frente a EPC, del laboratorio al paciente.

E. Maseda. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital La Paz. Madrid.

18:40-19:10 Antibioterapia inhalada (antibióticos, indicaciones, dosis).

A. Solé. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Politécnico La Fe. Valencia.

19:10-19:40 Conferencia de Clausura.

Duración del tratamiento antibiótico.

J. Pasquau. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

19:40-20:00 Apuntes Finales y Clausura oficial del curso.

FJ. Candel González.

Inscripciones en la dirección de email:
infecclinico2015@gmail.com
 dejando nombre completo, DNI y Centro de Trabajo

Auditorio San Carlos.
 Pabellón Docente
 27 y 28 de enero de 2015
 Hospital Clínico San Carlos

Clostridium difficile

1. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection.

Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicina frente a vancomicina para la infección por *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2011; 364(5):422-31. doi: 10.1056/NEJMoa0910812.

La infección por *Clostridium difficile* es una enfermedad diarreica grave, asociada a importantes tasas de morbilidad y mortalidad. Los pacientes generalmente tienen una buena respuesta al tratamiento con vancomicina oral o metronidazol, aunque la tasa de recurrencia es alta.

Este ensayo clínico en fase 3 está comparando la eficacia y seguridad de la fidaxomicina frente a la vancomicina en el tratamiento de la infección por *C. difficile*. Los adultos con síntomas agudos de la infección por *C. difficile* que han dado un resultado positivo en la prueba que detecta la presencia de toxina fueron elegidos para el estudio. Los pacientes se seleccionaron aleatoriamente para recibir tratamiento de fidaxomicina (200mg dos veces al día) o vancomicina (125mg cuatro veces al día) por vía oral durante 10 días.

En total fueron incluidos 629 pacientes. Las tasas de curación clínica con fidaxomicina no fueron inferiores a aquellos pacientes tratados con vancomicina. Significativamente, en el grupo de pacientes tratados con fidaxomicina tuvieron menor recurrencia de infección. Las conclusiones del estudio indican que las tasas de curación clínica después del tratamiento con fidaxomicina fueron algo mayores a las encontradas después del tratamiento con vancomicina. Además, la fidaxomicina se asoció con un aumento significativamente menor de la tasa de recurrencia de la infección por *C. difficile*. ■

2. A prospective study to examine the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* contamination in the general environment of three community hospitals in southern Ontario, Canada.

Faires MC, Pearl DL, Ciccotelli WA, Straus K, Zinken G, Berke O, Reid-Smith RJ, Weese JS. Estudio prospectivo para examinar la epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Clostridium difficile* en la contaminación del entorno general de tres hospitales de la comunidad en el sur de Ontario, Canadá. BMC Infect Dis 2012; 12:290. doi: 10.1186/1471-2334-12-290.

El entorno de los hospitales ha sido sugerido como un factor importante en la transmisión de patógenos

asociados a un hospital. Sin embargo, los estudios de investigación de la contaminación del ambiente hospitalario se han centrado generalmente en los estudios de prevalencia puntual de un único patógeno, fundamentalmente SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) o *Clostridium difficile*.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia e identificar los factores de riesgo asociados con la contaminación de SARM y *C. difficile* en el ambiente de tres hospitales de la misma comunidad, de forma prospectiva.

El muestreo de las superficies ambientales fue distribuido por las salas de medicina y cirugía de cada hospital, y se llevó a cabo una vez a la semana durante cuatro semanas consecutivas.

Se utilizaron paños electrostáticos estériles para el muestreo ambiental. Para SARM también se llevó a cabo el muestreo del aire. Las cepas de *C. difficile* fueron caracterizadas por ribotipificación y se investigó la presencia de genes de la toxina mediante PCR.

En el estudio se obtuvieron los siguientes resultados: en general, un 11,8% (n = 612) y 2,4% (n = 552) fueron positivas para SARM y *C. difficile*, respectivamente. Por tanto, se pudo concluir que tanto cepas de SARM y *C. difficile* se identificaron en una variedad de superficies en el medio ambiente general del hospital. ■

3. Evaluation of the Xpert *Clostridium difficile* assay for the diagnosis of *Clostridium difficile* infection.

Shin S, Kim M, Kim M, Lim H, Kim H, Lee K, Chong Y. Evaluación del ensayo Xpert *Clostridium difficile* para el diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile*. Ann Lab Med 2012; 32(5):355-8. doi: 10.3343/alm.2012.32.5.355.

La infección por *Clostridium difficile* es una preocupación cada vez mayor debido a la creciente prevalencia y a la propagación de las infecciones nosocomiales. La aparición de la cepa hipervirulenta 027 / NAP1 / BI también es notable.

Hasta ahora, los métodos de diagnóstico existentes tienen una baja sensibilidad o consumen bastante tiempo de trabajo. Por lo tanto, es necesario el establecimiento de un ensayo de diagnóstico microbiológico rápido y preciso.

En este estudio se evaluó el ensayo de Xpert *Clostridium difficile* "Xpert CD assay; Cepheid, EE.UU." para detectar *C. difficile* toxigénico. Este ensayo consiste en una PCR multiplex en tiempo real que se puede utilizar para detectar cepas toxigénicas de *C. difficile* y diferenciar la cepa 027 / NAP1 / BI.

Para el estudio se recogieron un total de 253 muestras de heces y cultivos toxigénicos. Se realizó el ensayo VIDAS-CDAB existente (un inmunoensayo enzimático para la toxina, VIDAS *C. difficile* A & B bioMérieux,



Francia), y el ensayo de Xpert. Comparando los cultivos toxigénicos, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos fueron del 100%, 94,6%, 83,1% y 100%, respectivamente, para el ensayo de Xpert CD y del 40,8%, 98,0%, 100%, y 88,9 %, respectivamente, para el ensayo VIDAS-CDAB.

No obstante, el ensayo de Xpert CD ofrece una gran sensibilidad en el diagnóstico de la infección por *C. difficile* toxigénico. Además, este método tiene excelente facilidad de uso porque es simple, rápido y preciso para la detección de *C. difficile* toxigénico en las muestras de heces no formadas. ■

4. Current status of surgical treatment for fulminant *Clostridium difficile* colitis.

Klobuka AJ, Markelov A. Estado actual del tratamiento quirúrgico de la colitis fulminante producida por *Clostridium difficile*. World J Gastrointest Surg. 2013; 5(6):167-72. doi: 10.4240/wjgs.v5.i6.167.

Las tasas de mortalidad asociadas a colitis fulminante atribuibles a *Clostridium difficile* siguen siendo elevadas (38%-80%).

Los estudios sobre el tratamiento quirúrgico de la infección por *C. difficile* son limitados. Debido a la falta de estudios prospectivos ha sido difícil identificar el punto óptimo para la intervención quirúrgica en pacientes con colitis fulminante severa por *C. difficile*. El objetivo de este estudio fue analizar la bibliografía existente sobre este tema para poder predecir el desarrollo de la forma más agresiva de esta enfermedad y, por tanto, justificar una intervención quirúrgica temprana.

Se realizó una búsqueda en PubMed utilizando la palabra clave "fulminante", "*Clostridium difficile*", "cirugía" y "colitis". Tras el análisis de la literatura actual, se identificaron una serie de parámetros que se asocian con resultados desfavorables. Los parámetros son: edad mayor de 65 años, signos peritoneales en el examen físico, distensión abdominal, signos de insuficiencia de órganos diana, hipotensión, taquicardia mayor de 100 latidos por minuto, requerimiento de vasopresores, recuento de glóbulos blancos elevado, lactato sérico superior a 2,2 mmol/L, y por último, los hallazgos radiológicos sugestivos de pancolitis, ascitis, megacolon, o perforación del colon.

Los factores de riesgo identificados deben ser utilizados para disminuir el umbral de los cirujanos para el tratamiento quirúrgico temprano en el curso de la enfermedad. ■

DOI: 10.4240/wjgs.v5.i6.167

5. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem?

Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, Bouza E; Spanish *Clostridium difficile* Study Group. Casos no diagnosticados de infección por *Clostridium difficile* en toda una nación: ¿dónde está el problema? Clin Microbiol Infect 2012; 18(7):E204-13. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03883.x.

El infradiagnóstico de la infección por *Clostridium difficile* (CDI) causado por la falta de sospecha clínica o el uso de técnicas de diagnóstico no sensibles es un problema conocido cuya magnitud real aún no se ha cuantificado. Para estimar la magnitud de este infradiagnóstico, se realizaron cultivos de *Clostridium difficile* en todas las muestras de heces de una serie de laboratorios en España en un solo día. Un total de 807 muestras de 730 pacientes con una edad ≥ 2 años fueron seleccionadas de 118 laboratorios que cubren el 75,4% de la población española. Dos de cada tres episodios no fueron diagnosticados o fueron mal diagnosticados, debido a las pruebas no sensibles de diagnóstico (19,0%) o a la falta de sospecha clínica y petición (47,6%; en su mayoría jóvenes o pacientes no hospitalizados). Los principales ribotipos detectados fueron 014/020 (20,5%), 001 (18,2%) y 126/078 (18,2%). No se detectaron cepas del ribotipo 027.

La relación infección-arquitectura hospitalaria es incontestable



Hospital Mayor de Milán © Wikipedia

El concepto actual de hospital y su arquitectura queda muy alejado de épocas pasadas en que la mayor morbi-mortalidad se debía a las infecciones. Hoy han cambiado la prevalencia, etiología, pronóstico, etc., pero la infección sigue presente. Históricamente la atención a los enfermos, generalmente desahuciados, relacionados con la caridad, peregrinajes, o Cruzadas se realizaba en el entorno de instituciones religiosas; En el mejor de los casos en lonjas del mismo estilo arquitectónico de la institución.

Desde la Edad Media preocupan las infecciones y algunos hospitales son paradigmáticos. Uno es el H. Mayor de Milán, renacentista (Siglo XV), que reduce la mortalidad infecciosa al incorporar elementos higiénicos como las letrinas, un colector general o los conductos de ventilación. Las guerras de los siglos XVII y XVIII demandan hospitales de postguerra (Inválidos) como el Hôtel-Dieu de París (1750), otro modelo, que llegó a disponer de 5.000 camas. Su reconstrucción tras un incendio permitió reformas higiénicas y la edificación del pabellón de incurables o infecciosos.

Hacia 1850, tiempos de discusión sobre generación espontánea y "miasmas", surgen 2 figuras cuyas aportaciones fueron tomadas en consideración. Florence Nightingale, en un hospital inglés (Guerra de Crimea) construido sobre un colector abierto y otras deficiencias, ordena su corrección. Anota un descenso del 42% en la mortalidad por cólera, heridas infectadas etc. hasta un 2,2%. I. Semmelweis demuestra la relación de la mortalidad puerperal con la ausencia de cuidados higiénicos y el tráfico desordenado de sanitarios y alumnos por salas de partos, de autopsias, o quirúrgicas. En la construcción o reformas de los hospitales se demuestra un mejor pronóstico de los hospitalizados si se contemplan: orientación, ventilación, colectores, tratamiento de residuos, separaciones de salas de autopsias, quirúrgicas, etc.

Entre los siglos XVIII y XIX, los pabellones aislados dan solución arquitectónica a las nuevas necesidades sociales como Prisiones, Cuarteles, Fábricas u Hospitales. Permite especializar actividades, reducir riesgos y facilitar soleamiento y ventilación. En España tenemos magníficos ejemplos como el Hospital de Basurto (Bilbao), San Pablo (Barcelona), del Rey de infecciosas (Madrid) o el antiguo Gómez Ulla (Madrid).

En esta época se construyen instalaciones como los Lazaretos (en España el de Mahon y el de San Simón en Vigo) cuyo objetivo era controlar la higiene de mercancías y las epidemias de los viajeros. Aislados de la población, incluso amurallados, disponían de pabellones para infectados y para cuarentenables, construcción central para oficios religiosos aislada de los anteriores pabellones, plaza para cuarentena de mercancías, horno crematorio, sahumero, cementerio etc. Otras instalaciones eran las leproserías (las últimas españolas, Trillo y Fontilles). Se construyen palacetes o balnearios con buena higiene, aislados en plena naturaleza. Para la tuberculosis se construyen pabellones anejos a los hospitales o aislados en zonas de sierra con amplias galerías soleadas para la helioterapia. Estoy convencido que la tuberculosis, epidemia blanca, enfermedad silenciosa, marcó de una manera solapada pero contundente la arquitectura del siglo XX: edificios soleados, aireados, con grandes ventanales, galerías y balconadas, de blancos o claras pinturas y decoraciones.

Ya avanzado el siglo XX se impone la arquitectura vertical y, con los antibióticos, el interés por la infección se reduce, se supone controlada y se da prioridad a criterios economicistas, comunicación, centralización de servicios... Algunos arquitectos optan por un sistema mixto: una torre conectada a varios pabellones e incluso se vuelve al sistema de pabellones pero conectados en serie o en batería que permiten mayor flexibilidad para remodelar, aislar o incorporar novedades.

Se demuestra que, de los edificios civiles, los hospitales son los que envejecen más rápidamente. La dinámica de novedades es espectacular. El Plan Directorio se acaba imponiendo en las interminables remodelaciones hospitalarias. Un listado de puntos arquitectónicos relacionados con infecciones puede resultar interminable: Aislamientos de quirófanos, UCLs, espacios para residuos biológicos, instalaciones de aire acondicionado áreas para esterilización, remodelación de salas de autopsias, nuevos laboratorios (virus, priones...). El arquitecto no puede olvidar el "edificio enfermo" agravante de la infección hospitalaria. Los enfermos son mas vulnerables (trasplantes, inmunocomprometidos...), hay nuevas formas de enfermar (hepatitis, SIDA...), nuevas amenazas (bioterrorismo), llegada de infecciones a través de urgencias o del tráfico de personas. Un hospital de 1.200 camas con unos 6.000 trabajadores, suministradores, visitantes, etc. constituyen una "ciudad" congestionada de mas de 10.000 personas. En estas circunstancias el control de la infección es sumamente complejo y la arquitectura tiene que ser protagonista. Tiene que ser muy flexible para dar respuesta a las continuas situaciones emergentes. Solo puede hacerse integrando la labor de todos, especialmente arquitecto, ingeniero, preventivista, infectólogo y microbiólogo. ■

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, p. 1331-1336. 8. Cornely OA, et al. Expert Opin Drug Saf 2011;10:171-83. 9. Ficha técnica Mycamine® (micafungina). Astellas Pharma. 10. Ficha técnica Cancidas® (caspofungina). Merck Sharp & Dohme Limited. 11. Ficha técnica Ecalta® (anidulafungina). Pfizer

*p < 0,0001

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 1. Reacciones adversas				
Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipalbuminemia	anemia hemolítica, hemólisis (ver sección 4.4)	coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmune		reacción anafiláctica/anafilatoide (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		



Actualidad

Enfermedades causadas por hongos: el “Caballo Troyano” que amenaza al mundo: 150 muertos a la hora.



Esta es una llamada a los políticos y a las instituciones sanitarias para que la desesperada situación de más de 300 millones de personas que sufren cada día por una infección fúngica grave sea escuchada.



La hace GAFFI (Fondo de acción global para las infecciones fúngicas del inglés Global Action Fund for Fungal Infections), una organización internacional fundada en 2013 encaminada a paliar lo que los médicos creen que es una catástrofe mundial que crece día a día, pero que puede ser detenida con la disponibilidad en el terreno de técnicas diagnósticas, de fármacos antifúngicos y de una mejor formación continuada de los profesionales de la medicina.

Las infecciones fúngicas matan al año al menos 1.350.000 personas con SIDA, cáncer, tuberculosis y asma. Además causan ceguera y subsecuente miseria a decenas de millones de personas en el mundo. Como un caballo troyano, los síntomas de estas infecciones están ocultos y aparecen cuando existen otros problemas graves de salud.

En España las infecciones fúngicas afectan alrededor de 8 millones de personas cada año, la mayoría de la piel. Sin embargo, las que aparecen como una complicación después de un trasplante o una leucemia son extremadamente graves. En España, la mayoría de los paciente sobreviven debido a la disponibilidad de diagnóstico y tratamiento aunque pueden dejar secuelas a largo plazo. Sin embargo, esto no ocurre en muchos países. Ver el video <https://vimeo.com/107046272>

El famoso actor Rupert Everett, conocido por protagonizar con Julia Roberts la comedia romántica, la boda de mi mejor amigo, ha prometido ayudar a GAFFI a despertar la conciencia de los profesionales de la medicina y de la población. Ha dicho *“los expertos me han hecho comprender que la situación es complicada y que las infecciones fúngicas son difíciles de entender. El diagnóstico clínico solo se puede hacer cuando la infección esta muy avanzada,*

“Las infecciones fúngicas matan al año al menos 1.350.000 personas con SIDA, cáncer, tuberculosis y asma. Además causan ceguera y subsecuente miseria a decenas de millones de personas en el mundo.”

e incluso entonces muchas condiciones se superponen. La tragedia es que los mejores fármacos están disponibles en muchos países desde hace 40-50 años, pero no en donde más se necesitan”.

El fundador de GAFFI y presidente es David Denning, profesor de enfermedades infecciosas en salud global de la Universidad de Manchester, que explica que las infecciones fúngicas son como el caballo de Troya, una catástrofe global y silenciosa a una escala que nadie ha cuantificado hasta hace poco. Por ejemplo, tras la curación de la tuberculosis, el 20% de los pacientes desarrollan una infección fúngica pulmonar, que lentamente lleva a la muerte en 5 años, a menos que el paciente reciba tratamiento adecuado. Se estima que hay 1.200.000 personas en esta situación en el mundo. El asma grave causado por alergia a los hongos podría ser el causante de la mitad de las 350.000 muertes de asmáticos que ocurren anualmente, a pesar de que esta enfermedad es tratable con fármacos antifúngicos. La ceguera causada por la infección del ojo por hongos, afecta a más de 1 millón de adultos y niños en el mundo y no hay técnicas disponibles para un diagnóstico rápido que posibilite un tratamiento precoz y curativo.

Juan Luis Rodríguez Tudela, profesor honorario de la universidad de Manchester, fundador y ex – Director del Laboratorio de Referencia de Micología en el Instituto de Salud Carlos III, es el asesor español de GAFFI. Ha dicho: *“las infecciones fúngicas afectan a mil millones de personas en el mundo. La meningitis y la neumonía causada por hongos matan a más de 1 millón de pacientes con SIDA cada año, incluyendo muchos niños, antes de que el tratamiento antiretroviral pueda empezar a hacer efecto. En su primer año y por primera vez en el mundo, GAFFI ha elaborado un plan de trabajo para luchar contra las infecciones fúngicas en el mundo”.*

Manuel Cuenca Estrella, Director del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III y Profesor de Investigación del Laboratorio de Referencia de Micología de este centro, ha dicho: *“En los últimos años hemos desarrollado*



“En los últimos 12 meses y por primera vez en el mundo, GAFFI ha estimado la carga de enfermedad fúngica en 40 países, incluyendo España, ha conseguido que la OMS para que incluya en el listado de Medicinas Esenciales dos fármacos antifúngicos que salvan muchas vidas y ha convencido a la Asociación Médica Mundial para que se dirija a los gobiernos para que mejoren el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades causadas por hongos.”



técnicas rápidas pero costosas para diagnosticar las infecciones fúngicas mas graves pero no están disponibles mundialmente. Esta situación hay que solucionarla. Esperamos que la iniciativa de GAFFI nos ayude a cambiar esta situación y acercar estas herramientas diagnósticas a los países que más las necesitan ”.

En los últimos 12 meses y por primera vez en el mundo, GAFFI ha estimado la carga de enfermedad fúngica en 40 países, incluyendo España, ha conseguido que la OMS para que incluya en el listado de Medicinas Esenciales dos fármacos antifúngicos que salvan muchas vidas y ha convencido a la Asociación Médica Mundial para que se dirija a los gobiernos para que mejoren el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades causadas por hongos.

Para mas información, o para obtener imágenes que muestran las lagunas en el acceso a los fármacos antifúngicos en muchos países, contactar por favor con Susan Osborne, Director de Comunicaciones en The Goodwork Organisation, +44 078836229208 www.gaffi.org

El código de la versión corta del video (2,06 minutos) es: <https://vimeo.com/107046272>

Hay una versión más larga (3’52”) en <https://vimeo.com/107802357>

Los videos se pueden utilizar sin ninguna restricción

Los éxitos de GAFFI en su primer año de andadura se resumen a continuación:

1. El Laboratorio de Referencia de Micología Médica del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud



Carlos III está colaborando con GAFFI en las siguientes actividades: (i) estimando la carga de infección fúngica en España y Latinoamérica; (ii) diseñando un Master de Micología Médica en España con la Universidad de Manchester.

2. GAFFI ha estimado la carga de infección fúngica grave para el 59% de la población mundial incluyendo los siguientes países: Alemania, Arabia Saudí, Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, China, Corea del Sur, Dinamarca, España, Francia, Holanda, Hungría, Guatemala, India, Irán, Iraq, Irlanda, Israel, Jamaica, Kenia, México, Mongolia, Nueva Zelanda, Nigeria, Reino Unido, República Checa, República Dominicana, Rusia, Senegal, Singapur, Sri Lanka, Tanzania, Trinidad and Tobago, Uganda, Ucrania, Uruguay, Vietnam y Zambia.

3. Ha conseguido que la Organización Mundial de la Salud incluya la anfotericina B y la fluorocitosina, antifúngicos esenciales en el tratamiento de la meningitis criptocócica y otras infecciones fúngicas graves, en la lista de medicamentos esenciales. Esta acción se ha realizado en colaboración con el Centro de Control de Enfermedades de los EEUU, LIFE, Médicos sin Fronteras, la Fundación Clinton y otras universidades e instituciones de Salud Pública.

4. GAFFI ha conseguido que la Asociación Médica Mundial haga una declaración dirigida a todos los go-

“El famoso actor Rupert Everett, conocido por protagonizar con Julia Roberts la comedia romántica, la boda de mi mejor amigo, ha prometido ayudar a GAFFI a despertar la conciencia de los profesionales de la medicina y de la población.”

biernos advirtiéndoles de la necesidad de mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento de las infecciones fúngicas, incluyendo el desarrollo de una mejor formación para el personal de laboratorio y los médicos. La declaración también anima a apoyar y hacer estudios epidemiológicos [WMA declaración].

5. GAFFI ha iniciado conversaciones con la OMS, UNAIDS, el Fondo Global de lucha contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria, Médicos sin Fronteras y otras organizaciones. En particular, una estimación del número de meningitis criptocócica y el coste de su diagnóstico y tratamiento va a ser enviado a la OMS, UNAIDS y al Fondo Global de lucha contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria para que se facilite a los países un continuo acceso al diagnóstico y al tratamiento de esta infección letal.

6. GAFFI ha desarrollado un plan nacional para la Enfermedades causadas por hongos en Kenia y China y otro en Guatemala relacionado con las infecciones fúngicas en pacientes con SIDA.

7. GAFFI está realizando estudios epidemiológicos prospectivos sobre aspergilosis pulmonar crónica tras tuberculosis en pacientes con y sin SIDA en Uganda (Gulu y Kampala).

8. GAFFI es miembro y apoya al programa de acceso al diagnóstico y tratamiento de la meningitis criptocócica (CryptoMAG) una colaboración entre la OMS (HIV Treatment and Care), CDC (Mycotic Diseases Branch), MSF (Access Campaign) Clinton Health Access Initiative and Management Sciences for Health (Technical Strategy and Quality Center for Pharmaceutical Management).

9. GAFFI en colaboración con la Universidad de Manchester ha comenzado un estudio para desarrollar unas gotas que permitan visualizar los hongos en un ojo infectado por ellos.

10. GAFFI está apunto de terminar un método simple y barato para extraer DNA de muestras respiratorias de pacientes con neumonía por *Pneumocystis*. ■

UNA NUEVA FORMA DE PREVENIR LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN ADULTOS¹



Nueva indicación

PREVENAR 13[®]:

La primera y única vacuna antineumocócica conjugada para adultos de 50 años de edad o mayores^{1,2}

INDICACIONES:¹

PREVENAR 13 está indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *Streptococcus Pneumoniae* en adultos de 50 años de edad o mayores.

PREVENAR 13 está indicada para la inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños desde 6 semanas hasta 5 años de edad.

Prevenar 13 contiene polisacáridos de los serotipos neumocócicos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F.

**PREVENAR 13: PROTEGE A LOS ADULTOS DE 50 AÑOS DE EDAD O MAYORES
FRENTA A LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA**

AHORA PARA ADULTOS

Prevenar 13[®]

Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente



REFERENCIAS: 1. PREVENAR 13 Ficha Técnica, Pfizer Inc.
2. Synflorix Product Monograph, GlaxoSmithKline Inc.

Trabajando juntos por un mundo más sano

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Prevenir 13 suspensión inyectable, Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida) **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 11	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 31	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 41	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 51	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 6A1	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B1	4,4 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F1	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V1	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 141	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C1	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 19A1	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F1	2,2 µg;
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F1	2,2 µg;

Conjugados con la proteína transportadora CRM197 y adsorbidos en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio). Para consultar la lista completa de excipientes ver Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensión inyectable. La vacuna es una suspensión homogénea blanca. **DATOS CLÍNICOS:** Indicaciones terapéuticas: Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños desde 6 semanas hasta 5 años de edad. Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de 50 años de edad o mayores. Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo para información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos. El uso de Prevenir 13 debe ser determinado en función de las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el impacto de la enfermedad invasiva en los diferentes grupos de edad, así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos en las diferentes áreas geográficas. Posología y forma de administración: Los esquemas de vacunación con Prevenir 13 deben basarse en las recomendaciones oficiales. Posología: Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de Prevenir 13 completen la pauta de vacunación con Prevenir 13. Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad: Serie primaria de tres dosis: La serie de vacunación recomendada consiste en cuatro dosis de 0,5 ml cada una. En el lactante la serie primaria consiste en tres dosis, administrándose la primera habitualmente a los 2 meses de edad y con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. La primera dosis puede administrarse desde las seis semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad. Serie primaria de dos dosis: Como alternativa, si se administra Prevenir 13 como parte de un programa de vacunación sistemático del lactante, podría administrarse una serie de tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda administrar la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad. Lactantes y niños $\geq$ 7 meses de edad no vacunados previamente: Lactantes de 7 a 11 meses de edad: Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida. Niños de 12 a 23 meses de edad: Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis. Niños de 2 a 5 años de edad: Una dosis única de 0,5 ml. Pauta de vacunación con Prevenir 13 para lactantes y niños vacunados previamente con Prevenir (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*): Prevenir 13 contiene los mismos 7 serotipos incluidos en Prevenir conjugados con la misma proteína transportadora CRM197. Los lactantes y niños que hayan comenzado la vacunación con Prevenir pueden cambiar a Prevenir 13 en cualquier momento del esquema vacunal. Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenir (7-valente). Los niños considerados completamente inmunizados con Prevenir (7-valente) deben recibir una dosis de 0,5 ml de Prevenir 13 para inducir respuesta inmune a los 6 serotipos adicionales. Esta dosis de Prevenir 13 debe administrarse, al menos, 8 semanas después de la última dosis de Prevenir (7-valente). Adultos de 50 años de edad o mayores: Una dosis única. No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenir 13. Si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos se considera apropiada, Prevenir 13 debe administrarse en primer lugar, independientemente del estado previo de vacunación (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Forma de administración: La vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular. Las zonas preferidas son la cara anterolateral del muslo (músculo vasto lateral) en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños y adultos. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes (ver Lista de excipientes) o al toxoide diftérico. Como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Prevenir 13 en pacientes que padezcan enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, no debe retrasarse la vacunación por la presencia de una infección menor, como un resfriado. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Prevenir 13 no debe administrarse por vía intravascular. Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de métodos adecuados para el tratamiento y supervisión en el caso poco probable de producirse un choque anafiláctico después de la administración de la vacuna. La vacuna no debe administrarse en inyección intramuscular a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, pero puede ser administrada subcutáneamente si el beneficio potencial claramente superase los riesgos. Prevenir 13 solamente protegerá frente a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, pero no protegerá frente a otros microorganismos causantes de enfermedad invasiva, neumonía u otitis media. Como cualquier vacuna, Prevenir 13 podría no proteger frente a la enfermedad neumocócica a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas con deterioro de la respuesta inmune, bien debido al uso de terapias inmunosupresoras, a un defecto genético, a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o a otras causas, pueden presentar una respuesta de anticuerpos reducida tras la inmunización activa. No se dispone de datos de seguridad o de inmunogenicidad de Prevenir 13 relativos a personas incluidas en grupos específicos de inmunocomprometidos (por ejemplo, disfunción esplénica adquirida o congénita, infección por VIH, neoplasias, trasplante de células madre hematopoyéticas, síndrome nefrótico) por lo que, la vacunación se debe considerar de forma individualizada. Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: En los ensayos clínicos, Prevenir 13 indujo una respuesta inmune frente a los 13 serotipos incluidos en la vacuna. La respuesta inmune frente al serotipo 3 tras la dosis de refuerzo no aumentó por encima de los niveles observados después de la serie primaria de vacunación; la relevancia clínica de esta observación respecto a la inducción de memoria inmunológica frente al serotipo 3 es desconocida. El porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos funcionales (OPA) $\geq$ 1,8 frente a los serotipos 1, 3 y 5 fue elevado. Sin embargo, los títulos medios geométricos de OPA fueron menores que los observados frente al resto de los serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación para la eficacia protectora. Datos limitados han demostrado que Prevenir 7-valente (serie primaria de tres dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes que sufren anemia falciforme, con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no pertenecen a la categoría de alto riesgo. Los niños menores de 2 años deben recibir la serie de vacunación con Prevenir 13 adecuadas a su edad (ver Posología y forma de administración). El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos en niños $\geq$ 2 años de edad con enfermedades (tales como anemia falciforme, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o aquellos que estén inmunocomprometidos) que comportan un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae*. Siempre que esté recomendado, los niños en riesgo $\geq$ 24 meses de edad que ya hayan sido sensibilizados con Prevenir 13 deben recibir la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. El intervalo entre la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (Prevenir 13) y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos no debe ser inferior a 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos a niños no primovacunados o a niños primovacunados con Prevenir 13 pudiera producir una hiporrespuesta a dosis futuras de Prevenir 13. En la administración de la serie de vacunación primaria a recién nacidos muy prematuros (nacidos $\leq$ 28 semanas de gestación), y especialmente a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Para los serotipos de la vacuna, se espera que la protección frente a la otitis media sea menor que la protección frente a la enfermedad invasiva. Puesto que muchos otros microorganismos aparte de los serotipos neumocócicos presentes en la vacuna pueden causar otitis media, cabe esperar que la protección frente a todas las otitis medias sea baja. Debe iniciarse un tratamiento antipirético con arreglo a las directrices de tratamiento local en niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de convulsiones febriles y en todos los niños que reciban Prevenir 13 simultáneamente con vacunas antitoxoquinéticas de células enteras. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: Prevenir 13 puede administrarse con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, tanto como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, toxoide acelular o de células enteras, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomeilitis inactivada, hepatitis B, meningococo del serogrupo C, sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. Los ensayos clínicos demostraron que las respuestas inmunitarias y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados. En los ensayos clínicos con administración concomitante de Prevenir 13 y vacuna antirrotavirica, no se observaron cambios en los perfiles de seguridad de estas vacunas. Adultos de 50 años de edad o mayores:

Prevenir 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe estacional. En dos estudios realizados en adultos de 50-59 años y a partir de los 65 años, se demostró que Prevenir 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe (VTI). Las respuestas a los tres antígenos de la VTI fueron comparables cuando la VTI se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con Prevenir 13. Cuando Prevenir 13 se administró concomitantemente con la VTI, las respuestas inmunes a Prevenir 13 fueron más bajas en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenir 13 sola. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo. No se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en distintos lugares de vacunación. No se ha estudiado la administración concomitante de Prevenir 13 y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. En los estudios clínicos en los que Prevenir 13 se administró 1 año después de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, las respuestas inmunes fueron más bajas para todos los serotipos en comparación con las obtenidas cuando Prevenir 13 fue administrado a sujetos que no habían sido previamente inmunizados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo. Fertilidad, embarazo y lactancia: Fertilidad y embarazo: No se dispone de datos del uso de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva. Lactancia: Se desconoce si la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente se excreta en la leche humana. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No procede. Reacciones adversas: En esta sección se enumeran por sistema corporal, en orden decreciente de frecuencia y gravedad para todos los grupos de edad, las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o procedentes de la experiencia postcomercialización. La frecuencia se define de la forma siguiente: muy frecuentes ($\geq$ 1/10), frecuentes ($\geq$ 1/100 a $<$ 1/10), poco frecuentes ($\geq$ 1/1.000 a $<$ 1/100), raras ($\geq$ 1/10.000 a $<$ 1/1.000), muy raras ($<$ 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad: Se evaluó la seguridad de la vacuna en diferentes ensayos clínicos controlados en los que se administraron 14.267 dosis a 4.429 lactantes sanos desde 6 semanas de edad en la primera vacunación y desde los 11 a los 16 meses de edad en la dosis de refuerzo. En todos los ensayos en lactantes, Prevenir 13 se administró de forma concomitante con las vacunas pediátricas sistemáticas (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). También se evaluó la seguridad en 354 niños no vacunados previamente (de 7 meses a 5 años de edad). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de vacunación, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño. Se notificó un aumento de las reacciones en el lugar de vacunación en niños mayores de 12 meses en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la serie primaria con Prevenir 13. Reacciones adversas en los ensayos clínicos: En los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Prevenir 13 fue similar al de Prevenir. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación en los ensayos clínicos con Prevenir 13. Trastornos del sistema inmunológico: Raras: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo. Trastornos del sistema nervioso: Raras: Convulsiones (incluidas convulsiones febriles), episodio hipotónico de hiporrespuesta. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Disminución del apetito. Poco frecuentes: Vómitos; diarrea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Raras: Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Pirexia; irritabilidad; cualquier eritema en el lugar de vacunación, induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; mala calidad del sueño. Eritema o induración/tumefacción de 2,5-7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la dosis de refuerzo y en niños mayores [de 2 a 5 años de edad]). Frecuentes: Pirexia $>$ 39°C; alteración del movimiento en el lugar de vacunación (debida al dolor); eritema o induración/tumefacción de 2,5-7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la serie del lactante) Poco frecuentes: Eritema o induración/tumefacción $>$ 7,0 cm en el lugar de vacunación; llanto. Reacciones adversas en la experiencia postcomercialización con Prevenir 13: Aunque las siguientes reacciones adversas no se observaron en los ensayos clínicos con Prevenir 13 en lactantes y niños, se consideran reacciones adversas al producto Prevenir 13 ya que fueron notificadas durante la experiencia postcomercialización. Dado que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no pueden ser determinadas y se consideran desconocidas. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Linfadenopatía (localizada en la zona del lugar de vacunación). Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido shock; angioedema. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema multiforme. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Urticaria en el lugar de vacunación; dermatitis en el lugar de vacunación; prurito en el lugar de vacunación; rubefacción. Información adicional en poblaciones especiales: Apnea en recién nacidos muy prematuros ($\leq$ 28 semanas de gestación) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Adultos de 50 años de edad o mayores: Se evaluó la seguridad de la vacuna en ensayos clínicos que incluyeron 6.198 adultos en un rango de edad de entre 50 y 95 años. Prevenir 13 se administró a 5.667 adultos; 2,6% (46,2%) de entre 50 y 64 años y 3,05% (53,8%) de 65 años y mayores. De los que recibieron Prevenir 13, 1.916 adultos habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, al menos, 3 años antes del inicio del estudio y 3.751 no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Los sujetos mayores de 65 años notificaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, independientemente de su estado de vacunación antineumocócica previa. En general, las categorías de frecuencias fueron similares en los dos grupos de edad. Reacciones adversas de los ensayos clínicos: En todos los estudios clínicos, durante los 14 días siguientes a cada vacunación se monitorizaron diariamente las reacciones locales y eventos sistémicos. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación con Prevenir 13 en adultos: Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Disminución del apetito. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Cefaleas. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Diarrea. Frecuentes: Vómitos. Poco frecuentes: Náuseas. Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: Erupción (rash). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Escalofríos; fatiga; eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción en el lugar de vacunación; dolor/dolor a la palpación; limitación del movimiento del brazo. Frecuentes: Pirexia. Poco frecuentes: Linfadenopatía localizada en la zona del lugar de vacunación. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: Artralgia; mialgia. En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de reacciones adversas cuando se administró Prevenir 13 a adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida. Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró Prevenir 13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe (VTI) comparado con la vacuna VTI administrada sola (cefalea, escalofríos, rash, disminución del apetito, artralgia y mialgia) o con Prevenir 13 administrado solo (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y artralgia). Sobredosis: Debido a su presentación en jeringa precargada, la sobredosis con Prevenir 13 es improbable. Sin embargo, se han notificado casos de sobredosis de Prevenir 13 en lactantes y niños, es decir, dosis posteriores administradas antes del momento recomendado respecto a la dosis previa. En general, los acontecimientos adversos notificados con sobredosis se corresponden con los comunicados con dosis administradas siguiendo el calendario pediátrico recomendado de Prevenir 13. **DATOS FARMACÉUTICOS:** Lista de excipientes: Cloruro sódico, Ácido succínico, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables. Para el adyuvante, ver Composición cualitativa y cuantitativa. Incompatibilidades: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. Período de validez: 3 años. Precauciones especiales de conservación: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Naturalidad y contenido del envase: 0,5 ml de suspensión inyectable en una jeringa precargada (de vidrio de tipo I) con un tope del émbolo (goma de clorobutilo sin látex) y capuchón protector de la punta (goma de bromobutilo de isopreno sin látex). Presentaciones de 1 y 10, con o sin aguja, y un estuche múltiple con 5 estuches, cada uno de ellos con 10 jeringas precargadas, con o sin aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones: Durante la conservación, puede observarse un sedimento blanco y un sobrenadante transparente. La vacuna debe agitarse hasta obtener una suspensión blanca homogénea antes de expeler el aire de la jeringa, y debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y/o variación del aspecto físico antes de la administración. No utilizar si el contenido tiene otro aspecto. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 3NJ, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/09/590/001-6. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 09/12/2009. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 07/2012. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** Prevenir 13 suspensión. Inyectable x 1 Jeringa Precargada: PVP 73,40€, PVP (IVA) 76,34€, y Prevenir 13 suspensión inyectable, x 10 Jeringas Precargadas. Envase Clínico: PVP 514,62€, PVP (IVA) 535,20€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Visado de inscripción, incluido en la oferta de la seguridad social. 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.

LA HERRAMIENTA MÁS AVANZADA EN EL DIAGNÓSTICO
DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

QuantiFERON[®]-TB Gold



- Preciso y efectivo
- Específico y sensible para la Infección Tuberculosa Latente
- Resultados fiables y reproducibles
- Buena relación coste-beneficio