



REVISTA ESPAÑOLA DE  
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL  
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 27

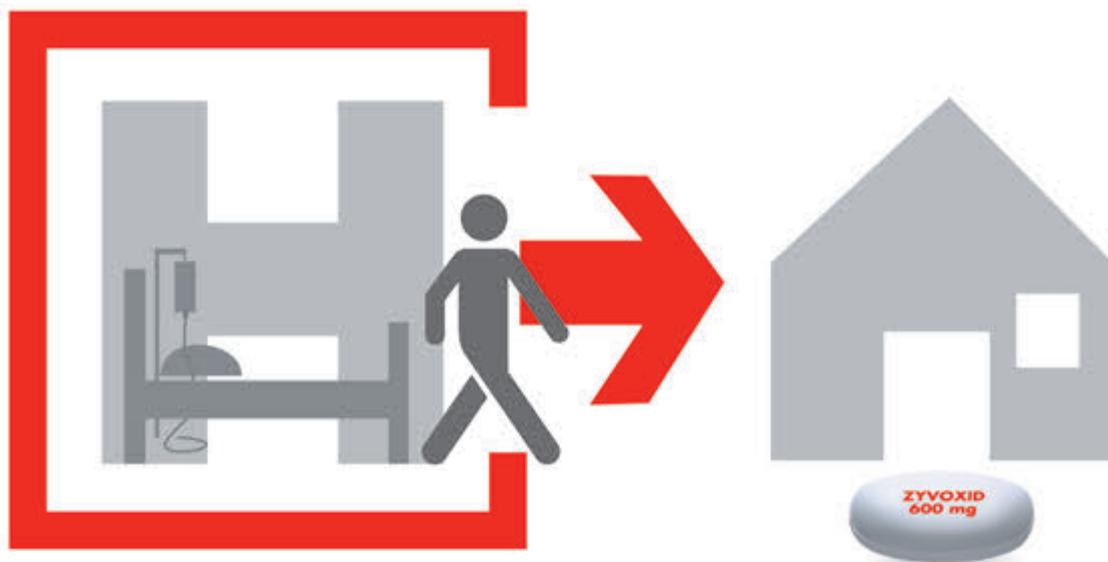
Número 3

Septiembre 2014

Páginas: 141-229



Publicación Oficial  
de la Sociedad Española  
de Quimioterapia



# La libertad de la terapia secuencial

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

IV/Oral  
**ZYVOXID**<sup>®</sup>  
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

IV/Oral

# ZYVOXID®

(linezolid)

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

Comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 600 mg de linezolid. Granulado para suspensión oral: Cada 5 ml contienen 100 mg de linezolid, tras su reconstitución con 123 ml de agua. Solución para perfusión: Cada ml contiene 2 mg de linezolid. Cada bolsa de perfusión de 300 ml contiene 600 mg de linezolid. Para consultar la lista de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos con película: Comprimidos blancos, ovales con "ZYVOXID 600 mg" impreso en una cara. Granulado para suspensión oral: Granulado blanco o amarillo pálido con sabor a naranja. Polvo para solución para perfusión: Solución para perfusión. Solución isotónica, transparente, de incolora a amarilla. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Neumonía nosocomial. Neumonía adquirida en la comunidad. Zyvoxid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Para determinar si Zyvoxid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias grampositivas a los antibióticos. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos gramnegativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos gramnegativos. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Zyvoxid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a este antibiótico. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza de co-infección por microorganismos gramnegativos, si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos. El tratamiento con linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas. Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. **Posología y forma de administración:** Para iniciar el tratamiento con Zyvoxid se puede utilizar tanto la solución para perfusión como los comprimidos recubiertos con película o la suspensión oral. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requiere ajuste de dosis, ya que la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100%. **Duración y dosificación recomendada para el tratamiento en adultos:** La duración del tratamiento depende del microorganismo, del lugar de la infección, de la gravedad y de la respuesta clínica del paciente. Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento que se indican a continuación reflejan las utilizadas en los ensayos clínicos. Para algunos tipos de infección, puede ser conveniente prescribir tratamientos más cortos, aunque esto no se ha evaluado en ensayos clínicos. La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las infecciones asociadas a bacteriemia no requieren aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento. Las dosis recomendadas son idénticas para la solución para perfusión, los comprimidos y el granulado para suspensión oral y son las siguientes: (ver tabla) **Niños:** Los datos de seguridad y de eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años edad) son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis. Por consiguiente, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos. **Anclanos:** No se requiere ajuste de dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir,  $Cl_{CR} < 30$  ml/min):** No se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes. Ya que se desconoce la relevancia clínica que tiene la exposición de estos pacientes a concentraciones altas (hasta 10 veces) de los dos metabolitos principales de linezolid, este medicamento se utilizará con especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave y se administrará únicamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo. Dado que aproximadamente un

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

30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodíalisis, linezolid se administrará después de la diálisis en los pacientes que reciben dicho tratamiento. Los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por la hemodíalisis, pero las concentraciones de sus metabolitos son considerablemente más elevadas tras la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada. Por tanto, linezolid se utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo. Hasta el momento, no hay experiencia en la administración de linezolid con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (diferentes de la hemodíalisis). **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, debido a que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, se recomienda utilizar linezolid solamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Forma de administración:** La dosis recomendada de linezolid se debe administrar por vía intravenosa u oral dos veces al día. Vía de administración oral: Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimentos. La suspensión oral puede tomarse con o sin alimentos. 30 ml de suspensión reconstituida (es decir, seis cucharadas de 5 ml) corresponden a una dosis de 600 mg. Vía de administración intravenosa: La solución para perfusión se debe administrar durante un periodo de 30 a 120 minutos.

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

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

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

de fugas, no debe utilizarse porque puede haber perdido la esterilidad. La solución se inspeccionará visualmente antes de su uso y sólo deben utilizarse las soluciones transparentes y libres de partículas. No utilizar estas bolsas en conexiones seriadas. Desechar toda la solución sobrante. No volver a utilizar bolsas usadas. Zyvoxid solución para perfusión es compatible con las soluciones siguientes: glucosa al 5% para perfusión intravenosa, cloruro sódico al 0,9% para perfusión intravenosa, solución Ringer lactato para inyección (solución de Hartmann). **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas, Madrid, España. **NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Zyvoxid 2 mg/ml Solución para perfusión. Nº de autorización de comercialización: 64.106; Zyvoxid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral: 64.107.a; 64.108; Zyvoxid 600 mg Comprimidos recubiertos con película: 64.109. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 20 de julio de 2001. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Julio de 2007. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** Zyvoxid 2 mg/ml Solución para perfusión intravenosa x 10 bolsas: 667,76 €. Zyvoxid 600 mg Comprimidos con cubierta pelicular x 10 comprimidos: 667,76 €. Zyvoxid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral x 150 ml: 357,76 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso Hospitalario. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en [www.pfizer.es](http://www.pfizer.es) o llamando al: 900 354 321. **BIBLIOGRAFÍA:** 1. Vardakas KZ et al. Association of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of linezolid with infection outcome. Curr Drug Metab. 2009 Jan;10(1):2-12. 2. Plosker GL et al. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections. Pharmacoeconomics. 2005;23(9):945-64.

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revista Española de Quimioterapia tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento de las enfermedades infecciosas

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

Indexada en  
Science Citation Index  
Expanded (SCI),  
Index Medicus (MEDLINE),  
Excerpta Medica/EMBASE,  
Índice Médico Español (IME),  
Índice Bibliográfico en Ciencias  
de la Salud (IBECS)

Secretaría técnica  
Dpto. de Microbiología  
Facultad de Medicina  
Avda. Complutense, s/n  
28040 Madrid  
revista@seq.es  
Disponible en Internet:  
www.seq.es

© Copyright 2014  
Sociedad Española de  
Quimioterapia

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



## Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

Consulte nuestra página web  
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN  
0214-3429

Depósito Legal  
M-32320-2012

Composición  
Impresos y Revistas, S.A.  
Herreros, 42  
28906 Getafe (Madrid)  
Arte y Diseño  
Vicente Aparisi (Edycom)

Impresión  
España

Esta publicación se imprime en papel no ácido.  
This publication is printed in acid free paper.

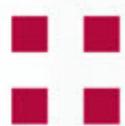
LOPD  
Informamos a los lectores que, según la Ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos personales forman parte de la base de datos de la Sociedad Española de Quimioterapia (si es usted socio)

Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito bien a la Sociedad Española de Quimioterapia

# CUBICIN BOLO INTRAVENOSO DE 2 MINUTOS

ACERTAR DESDE EL PRINCIPIO

**ES LA MEJOR MEDICINA**

 **CUBICIN**<sup>®</sup>  
daptomicina

## EFICACIA

- ▶ **Único antibiótico aprobado en los últimos 30 años para tratar bacteriemia y endocarditis bacteriana del lado derecho**<sup>1,2\*</sup>.
- ▶ **Actividad bactericida frente a una amplia gama de bacterias grampositivas** incluyendo tanto SARM y SASM<sup>3,4</sup>. **El tratamiento antibiótico empírico adecuado aumenta la probabilidad de supervivencia del paciente.**
- ▶ **Rápida resolución** de las infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), en solo **4-7 días**<sup>1</sup>.

## COMODIDAD

- ▶ **Bolo IV de 2 minutos que facilita la administración** en hospitales de día y en atención domiciliaria.
- ▶ **Contribuye a disminuir la cantidad total del volumen líquido administrado al paciente**<sup>5</sup>.

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

 **CUBICIN**<sup>®</sup>  
daptomicina

### Bibliografía

\*Endocarditis infecciosa del lado derecho debida a "Staphylococcus aureus" y "Bacteriemia por Staphylococcus aureus cuando está asociada con EID o con IPPBc"

1. Arbeit RD et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis. 2004; 38:1673-81. 2. Fowler VG et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Eng J Med. 3. Tedesco KL and Rybak MJ. Daptomycin. Pharmacotherapy. 2004; 24:41-57. 4. Rybak MJ. et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristindalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1062-6. 5. Chakraborty A et al., Comparison of pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. J. Antimicrob Chemother. 2009 July; 64(1): 151-158. Published online 2009 April 22. doi: 10. 1093/jac/dkp155.

CUBICIN<sup>®</sup> es una marca registrada de Cubist Pharmaceuticals, Inc. ("Cubist") y está registrada en Estados Unidos y en otras jurisdicciones. Novartis comercializa CUBICIN<sup>®</sup> con una licencia de Cubist.

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Cubicin 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. Cubicin 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 350 / 500 mg de daptomicina. 1 ml contiene 50 mg de daptomicina tras su reconstitución con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución inyectable y para perfusión. Polvo liofilizado de color amarillo pálido a marrón claro. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Cubicin está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas). - Infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc). - Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibacterianos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, que debe estar basada en el asesoramiento de un experto. Ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas. - Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con IPPBc. La daptomicina es activa contra las bacterias gram-positivas solamente. En el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o ciertos tipos de bacterias anaeróbicas, Cubicin debe ser administrado simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados. Deben tomarse en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. **Posología y forma de administración.** Los ensayos clínicos en pacientes utilizaron la perfusión de daptomicina durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina como una inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración únicamente se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se compara con la misma dosis administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética y perfil de seguridad de daptomicina (ver también secciones Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas). **Posología - IPPBc sin bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente:** 4 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección. - IPPBc con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. - Endocarditis infecciosa del lado derecho conocida o sospechada debida a *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles. Cubicin se administra vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). Cubicin no debe utilizarse más frecuentemente que una vez al día. **Deterioro de la función renal.** La daptomicina se elimina principalmente a través del riñón. Debido a la experiencia clínica limitada (ver a continuación tabla y pie de tabla), Cubicin debe utilizarse en pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina CLCr < 80 ml/min) únicamente cuando se considere que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Debe monitorizarse estrechamente la respuesta al tratamiento, la función renal y los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK) en todos los pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (ver también secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). **Ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal según indicación y aclaramiento de creatinina.** Indicación de uso, Aclaramiento de creatinina, Recomendación de dosis, Comentarios, IPPBc sin bacteriemia por *S. aureus*, ≥ 30 ml/min, 4 mg/kg una vez al día, --, < 30 ml/min, 4 mg/kg cada 48 horas, (1, 2), EID o IPPBc asociadas con bacteriemia por *S. aureus*, ≥ 30 ml/min, 6 mg/kg una vez al día, --, < 30 ml/min, 6 mg/kg cada 48 horas, (1, 2). (1) La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). (2) El mismo ajuste de dosis, el cual está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, Cubicin debe ser administrado tras haber completado la diálisis en los días de diálisis. **Deterioro de la función hepática.** No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra Cubicin a pacientes con deterioro de la función hepática leve o moderado (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con deterioro de la función hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Pacientes de edad avanzada.** En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con deterioro de la función renal grave (ver arriba y la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en pacientes > 65 años son limitados y la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cubicin en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Forma de administración.** Cubicin se administra vía perfusión intravenosa (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) durante un periodo de 30 minutos o vía inyección intravenosa (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) durante un periodo de 2 minutos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **General.** Si tras el inicio del tratamiento con Cubicin se identifica un foco de infección que no sea IPPBc o EID, debe considerarse la instauración de un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(es) presente(s). **Reacciones anafilácticas/hipersensibilidad.** Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con Cubicin. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada. **Neumonía.** Ha quedado demostrado en los ensayos clínicos que Cubicin no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. **EID causada por *Staphylococcus aureus*.** Los datos clínicos sobre el uso de Cubicin en el tratamiento de la EID debida a *Staphylococcus aureus* se limitan a 19 pacientes. No se ha demostrado la eficacia de Cubicin en pacientes con infecciones en la válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*. **Infecciones profundas establecidas.** Los pacientes con infecciones profundas establecidas deben someterse sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (p.ej. desbridamiento, extirpación de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula). **Infecciones enterocócicas.** No existe evidencia suficiente para poder determinar la posible eficacia clínica de Cubicin en infecciones causadas por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Además, no se han identificado las pautas posológicas de daptomicina apropiadas para el tratamiento de infecciones enterocócicas, con o sin bacteriemia. Se han notificado fracasos con daptomicina en el tratamiento de infecciones causadas por enterococos que estuvieron acompañadas principalmente por bacteriemia. En algunos casos, este fracaso terapéutico estuvo asociado con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina. **Microorganismos no sensibles.** El uso de antibacterianos puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas. **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.** Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con Cubicin (ver sección Reacciones adversas). Si se confirma o sospecha la DADC, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Cubicin e instaurar una terapia adecuada según esté indicado clínicamente. **Interacciones fármaco/ensayos de laboratorio.** Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de la tromboplastina recombinante (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Creatinina fosfoquinasa y miopatía.** Durante la terapia con Cubicin se han observado incrementos de los niveles de la creatinina fosfoquinasa en el plasma (CPK; isoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miositis, mioglobinemia y rhabdomiolisis (ver también las secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad). Durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5x el Límite Superior de la Normalidad (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cubicin (1,9%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda que: • La CPK en el plasma debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia. • La CPK se debe medir más frecuentemente (al menos las dos primeras semanas de tratamiento, cada 2-3 días p.ej.) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatía. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min, ver también sección Posología y forma de administración), incluyendo aquellos con hemodiálisis o CAPD, y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatía (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina). • En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina y, en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más de una vez por semana. • No debe administrarse Cubicin a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miopatía, a no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo. • Los pacientes deben ser monitorizados regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatía. • Deben monitorizarse los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de Cubicin si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal. **Neuropatía periférica.** Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con Cubicin deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver secciones Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad). **Neumonía eosinofílica.** Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes que están recibiendo Cubicin (ver sección Reacciones adversas). En la mayoría de los casos notificados asociados con Cubicin, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos. La mayoría de los casos se produjeron después de más de 2 semanas de tratamiento con Cubicin y mejoraron cuando se interrumpió el tratamiento con el mismo y se inició el tratamiento con esteroides. Se ha notificado recurrencia de la neumonía eosinofílica en relación a la reexposición. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras estén recibiendo Cubicin deben ser sometidos a una evaluación médica rápida, incluyendo, si es necesario, lavado broncoalveolar, para excluir otras causas (p.ej. infección bacteriana, infección fúngica, parásitos, otros medicamentos). Debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Cubicin e iniciarse el tratamiento con esteroides sistémicos en caso necesario. **Deterioro de la función renal.** Se han observado casos de deterioro de la función renal durante el tratamiento con Cubicin. El deterioro de la función renal grave puede también, por sí mismo, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatía (ver arriba). Se necesita un ajuste del intervalo de dosis de Cubicin en pacientes cuyo aclaramiento de la creatinina sea < 30 ml/min (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. Cubicin sólo debe usarse en tales pacientes si se considera que el beneficio clínico esperado supera al riesgo potencial. Se recomienda precaución cuando se administra Cubicin a pacientes que padezcan ya algún grado de deterioro de la función renal (aclaramiento de la creatinina < 80 ml/min) antes del inicio de la terapia con Cubicin. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal. Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Obesidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC<sub>0-24</sub> (área bajo la curva) de la daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Cubicin con aztreonam, tobramicina, warfarina y probenecida. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecida, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vio significativamente alterada por aztreonam. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos utilizando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administra conjuntamente con tobramicina. La experiencia con la administración concomitante de Cubicin y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Cubicin. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miopatía (p.ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de rhabdomiolisis, en pacientes que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que Cubicin. Se recomienda la interrupción, siempre que sea posible, de la administración de otros medicamentos asociados a miopatía durante el tratamiento con Cubicin, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben ser medidos más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatía. Ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo, Reacciones adversas y Datos preclínicos sobre seguridad. La daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debida a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal. Durante la farmacovigilancia

post-comercialización se han notificado casos de interferencia entre la daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interferencia causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores del TP e INR en pacientes que usan daptomicina, debe pensarse en una posible interacción *in vitro* en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o de la INR en un momento en el cual las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a la daptomicina. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Cubicin no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, es decir, solamente si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. **Lactancia.** En un estudio de un único caso en humanos, Cubicin se administró por vía intravenosa diariamente durante 28 días a una madre lactante a una dosis de 500 mg/día, y se recogieron muestras de leche de la paciente durante un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración medida más elevada de daptomicina en la leche fue de 0,045 mg/ml, la cual es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que no se obtenga una mayor experiencia, debe interrumpirse la lactancia cuando Cubicin se administra a madres lactantes. **Fertilidad.** No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad para daptomicina. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando las reacciones adversas observadas, se considera poco probable que Cubicin produzca efecto alguno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** En los ensayos clínicos, 2.011 sujetos recibieron Cubicin. En estos ensayos, 1.221 sujetos recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de los cuales 1.108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 sujetos recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de los cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. Se notificaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con Cubicin y comparador. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (frecuencia definida como frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)) son: Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis, anemia, ansiedad, insomnio, mareos, cefalea, hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión, niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)), exantema, prurito, dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, astenia. Las reacciones adversas notificadas menos frecuentemente, pero más graves, incluyen reacciones de hipersensibilidad, neumonía eosinofílica, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos causada por fármacos (DRESS), angioedema y rabdomiolisis. **Listado tabulado de reacciones adversas.** Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento, clasificadas en intervalos de frecuencias definidos como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Table 1. Reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes postcomercialización. Clasificación de órganos del sistema.**

**Frecuencia. Reacciones adversas.** Infecciones e infestaciones. **Frecuente:** Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis. **Poco frecuente:** Fungemia. **No conocida:** Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Trastornos de la sangre y del sistema linfático. **Frecuente:** Anemia. **Poco frecuente:** Trombocitemia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR). **Rara:** Tiempo de protrombina (TP) prolongado. Trastornos del sistema inmunológico. **No conocida:** Hipersensibilidad\*\* (notificaciones espontáneas aisladas) con síntomas que incluyen, entre otros: angioedema, erupción cutánea por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobulboso con afectación de la membrana mucosa y sensación de tumefacción orofaríngea. **No conocida:** Anafilaxis\*\*. **No conocida:** Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, respiración sibilante, pirexia, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto. Trastornos del metabolismo y de la nutrición. **Poco frecuente:** Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico. Trastornos psiquiátricos. **Frecuente:** Ansiedad, insomnio. Trastornos del sistema nervioso. **Frecuente:** Mareos, cefalea. **Poco frecuente:** Parestesia, trastornos del gusto, temblor. **No conocida:** Neuropatía periférica\*\* Trastornos del oído y del laberinto. **Poco frecuente:** Vértigo. Trastornos cardíacos. **Poco frecuente:** Taquicardia supraventricular, extrasístole. Trastornos vasculares. **Frecuente:** Hipertensión, hipotensión. **Poco frecuente:** Sofocos. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. **No conocida:** Neumonía eosinofílica\*\*, tos. Trastornos gastrointestinales. **Frecuente:** Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. **Poco frecuente:** Dispepsia, glositis. Trastornos hepatobiliares. **Frecuente:** Niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)). **Rara:** Ictericia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. **Frecuente:** Exantema, prurito. **Poco frecuente:** Urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. **Frecuente:** Dolor del limbo, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK). **Poco frecuente:** Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, aumento de la lactato sérico deshidrogenasa (LDH). **No conocida:** Rabdomiolisis\*\*. Trastornos renales y urinarios. **Poco frecuente:** Deterioro de la función renal, incluyendo fallo renal e insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica. Trastornos del aparato reproductor y de la mama. **Poco frecuente:** Vaginitis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. **Frecuente:** Reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, astenia. **Poco frecuente:** Fatiga, dolor \* Basado en los informes postcomercialización. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia, por lo que ésta se define como frecuencia no conocida. \*\*Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. <sup>†</sup>Aunque la incidencia exacta de neumonía eosinofílica asociada con daptomicina es desconocida, hasta la fecha la tasa de notificaciones espontáneas es muy baja (< 1/100.000 pacientes). <sup>‡</sup>En algunos casos de miopatía con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaron también valores de transaminasas elevados. Estos incrementos se encuentran positivamente relacionados con los efectos sobre la musculatura esquelética. La mayoría de tales incrementos se correspondían con una toxicidad del grado 1-3 y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. <sup>§</sup>En aquellos casos en que se disponía de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiolisis se produjeron en pacientes que tenían deterioro de la función renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiolisis. Los datos de seguridad de la administración de daptomicina vía inyección intravenosa durante 2 minutos provienen de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos. En base a los resultados de estos estudios, los dos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa durante 2 minutos y la perfusión intravenosa durante 30 minutos, tienen un perfil similar de tolerancia y seguridad. No existe una diferencia relevante en cuanto a la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas. **Sobredosis.** En caso de sobredosis se recomienda terapia de soporte. La daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (aproximadamente un 15% de la dosis administrada se elimina a 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (aproximadamente un 11% de la dosis administrada se elimina en 48 horas). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Hidróxido de sodio.

**Incompatibilidades.** Cubicin no es ni física ni químicamente compatible con disoluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. **Periodo de validez** 3 años. Después de la reconstitución: La estabilidad física y química durante el uso de la solución reconstituida en el vial ha sido demostrada para 12 horas a 25°C y hasta un máximo de 48 horas a 2°C - 8°C. La estabilidad física y química de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25°C o 24 horas a 2°C - 8°C. Para la perfusión intravenosa durante 30 minutos, el tiempo combinado de conservación (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsas para perfusión; ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 24 horas a 2°C - 8°C). Para la inyección intravenosa durante 2 minutos, el tiempo de conservación de la solución reconstituida en el vial (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 48 horas a 2°C - 8°C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Este producto no contiene conservantes o agentes bacteriostáticos. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenaje durante el uso es responsabilidad del usuario y, normalmente, no debería ser superior a las 24 horas a 2°C - 8°C, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o diluido, ver sección Periodo de validez. **Naturaleza y contenido del envase.** Viales individuales de 10 ml de vidrio transparente tipo I con tapones de goma tipo I y precintos de aluminio con cápsula de cierre "flip-off" de plástico amarillo (para la dosis de 350 mg) o de plástico azul (para la dosis de 500 mg). Disponible en envases que contienen 1 vial o 5 viales. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos o como una inyección durante 2 minutos (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). La preparación de la solución para perfusión requiere una fase de dilución adicional, tal y como se describe a continuación. **Cubicin administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos.** Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se puede obtener una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para perfusión. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aseptica. 1. La cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empaque completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. La solución reconstituida debe diluirse a continuación con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) (volumen típico de 50 ml). 6. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 7. Sustituir la aguja por una nueva para la perfusión intravenosa. 8. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 9. La solución reconstituida y diluida debe perfundirse vía intravenosa durante 30 minutos como se describe en la sección Posología y forma de administración. Los siguientes fármacos han demostrado ser compatibles cuando se añaden a soluciones para perfusión que contienen Cubicin: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína. **Cubicin administrado como inyección intravenosa durante 2 minutos.** No debe utilizarse agua para la reconstitución de Cubicin para inyección intravenosa. Cubicin debe reconstituirse únicamente con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se obtiene una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para inyección. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aseptica. 1. La cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empaque completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 6. Sustituir la aguja por una nueva para la inyección intravenosa. 7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 8. La solución reconstituida debe inyectarse lentamente vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección Posología y forma de administración. Los viales de Cubicin son exclusivamente para uso único. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución (ver sección Periodo de validez). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited, Wimblesbury Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/05/328/001, EU/1/05/328/002, EU/1/05/328/003, EU/1/05/328/004. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19/enero/2006. Fecha de la última renovación: 19/enero/2011. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/2012. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Cubicin 350 mg (envase de 1 vial): PVL: 79,56 Euros y PVP (IVA): 124,20 Euros; Cubicin 500 mg (envase de 1 vial): PVL: 100,01 Euros y PVP (IVA): 151,76 Euros. Con receta médica. Especialidad Farmacéutica de Uso Hospitalario.

Director  
J. Barberán López

Secretario de Redacción  
Luis Alou Cervera

#### Comité Editorial

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

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

#### Consejo Editorial

G. Acuña (Chile)  
J. M. Aguado (Madrid)  
L. Aguilar (Madrid)  
J. I. Alós (Madrid)  
J. R. Azanza (Pamplona)  
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)  
A. Artero (Valencia)  
J. Campos (Madrid)  
F.J. Candel (Madrid)  
E. Cantón (Valencia)  
R. Cantón (Madrid)  
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)  
E. Carreras (Barcelona)  
M. Casal (Córdoba)  
J. Castillo (Zaragoza)  
J. J. Castón (Ciudad Real)  
R. Cisterna (Bilbao)  
J. Cobo Reinoso (Madrid)  
J. Cordero (Madrid)  
P. Courvalin (Francia)  
J. L. del Pozo (Navarra)  
R. De la Cámara (Madrid)  
M. De la Rosa (Granada)  
J. De la Torre (Córdoba)  
A. Delgado (Bilbao)  
A. Domínguez-Gil Hurlé (Salamanca)  
J. Eiros (Valladolid)  
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)  
C. Fariñas (Santander)

S. M. Finegold (Estados Unidos)  
J. Fortún (Madrid)  
X. Garau (Barcelona)  
S. García de Lomas (Valencia)  
E. García Sánchez (Salamanca)  
I. García García (Salamanca)  
J. García Rodríguez (Madrid)  
J. E. García Sánchez (Salamanca)  
E. García Vázquez (Murcia)  
H. Giamarellou (Grecia)  
J. L. Gómez Garcés (Madrid)  
A. C. Gómez García (Badajoz)  
J. Gómez Gómez (Murcia)  
M. L. Gómez-Lus (Madrid)  
J. González del Castillo (Madrid)  
F. González Romo (Madrid)  
S. Gorbach (Estados Unidos)  
E. Gotuzzo (Perú)  
J. J. Granizo (Madrid)  
S. Grau (Barcelona)  
F. Gudiol (Barcelona)  
X. Guirao (Barcelona)  
N. Gutierrez Zufiaurre (Salamanca)  
J. Hernández Quero (Granada)  
J. Honorato (Pamplona)  
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)  
R. Isturiz (Venezuela)  
J. Kosmidis (Grecia)

H. Lecour (Portugal)  
C. León (Sevilla)  
J. Liñares (Barcelona)  
P. Linares (La Coruña)  
E. García Sánchez (Madrid)  
J. E. Losa García (Madrid)  
J. R. Maestre Vera (Madrid)  
A. M. Martín Sánchez (Las Palmas)  
L. Martínez Martínez (Santander)  
E. Maseda (Madrid)  
T. Mazzei (Italia)  
M. A. Menéndez (Madrid)  
R. Menéndez (Valencia)  
R. Meyer (Estados Unidos)  
P. Muñoz (Madrid)  
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)  
A. Navarro (Madrid)  
V. Navarro (Alicante)  
R. Negroni (Argentina)  
C. E. Nord (Suecia)  
A. Novelli (Italia)  
V. Olmo (Las Palmas)  
A. Orero (Madrid)  
R. Ortiz de Lejarazu (Valladolid)  
J. A. Oteo (Logroño)  
E. Palencia Herrejón (Madrid)  
J. Parra (Granada)  
A. Pascual Hernández (Sevilla)  
J. Pasquau (Sevilla)  
J. Pemán (Valencia)

C. Pérez Giraldo (Badajoz)  
J. E. Perea (Sevilla)  
B. Pérez-Gorricho (Madrid)  
A. Ramos (Madrid)  
C. Ramírez Ronda (Estados Unidos)  
J. Reina (Palma de Mallorca)  
M. A. Ripoll (Ávila)  
E. Rodríguez Noriega (México)  
J. L. Rodríguez Tudela (Madrid)  
M. C. Rubio Calvo (Zaragoza)  
J. Sabbaj (Guatemala)  
M. Sabriá (Barcelona)  
M. Salavert (Valencia)  
B. Sánchez Artola (Madrid)  
J. I. Santos (México)  
M. A. Sanz (Valencia)  
R. Segovia (Murcia)  
R. Serrano (Madrid)  
P. M. Shah (Alemania)  
D. Sevillano (Madrid)  
A. Soriano (Barcelona)  
A. Tomasz (Estados Unidos)  
J. R. Toral Revuelta (Madrid)  
C. Vallejo (Oviedo)  
K. Ueno (Japón)  
J. Vila (Barcelona)

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Cubicin 350 mg polvo para solución inyectable o para perfusión. Cubicin 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 350 / 500 mg de daptomicina. 1 ml contiene 50 mg de daptomicina tras su reconstitución con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución inyectable o para perfusión. Polvo liofilizado de color amarillo pálido a marrón claro. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Cubicin está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), infecciones complicadas de piel y partes blandas (PPBC), Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibióticos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, que debe estar basada en el asesoramiento de un experto. Ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo". Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o con PPBC. La daptomicina es activa contra las bacterias gram-positivas solamente. En el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o ciertos tipos de bacterias anaerobias, Cubicin debe ser administrado simultáneamente con agentes antibióticos apropiados. Deben tomarse en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibióticos. **Posología y forma de administración.** Los ensayos clínicos en pacientes utilizan la perfusión de daptomicina durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina como una inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración únicamente se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se compara con la misma dosis administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética y perfil de seguridad de daptomicina (ver también sección "Reacciones adversas"). **Posología.** PPBC sin bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 4 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección. PPBC con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* concurrente: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. Endocarditis infecciosa del lado derecho conocida o sospechada debida a *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg de Cubicin administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles. Cubicin se administra vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones"). Cubicin no debe utilizarse más frecuentemente que una vez al día. **Insuficiencia renal.** La daptomicina se elimina principalmente a través del riñón. Debido a la experiencia clínica limitada (ver a continuación tabla y pie de tabla), Cubicin debe utilizarse en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $Cl_{CR}$  < 80 ml/min) únicamente cuando se considere que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Debe monitorizarse estrechamente la respuesta al tratamiento, la función renal y los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK) en todos los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (ver también sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal según indicación y aclaramiento de creatinina:

Indicación de uso	Aclaramiento de creatinina	Recomendación de dosis	Comentarios
PPBC sin bacteriemia por <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg una vez al día	-
	< 30 ml/min	4 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)
EID o PPBC asociadas con bacteriemia por <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	6 mg/kg una vez al día	-
	< 30 ml/min	6 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)

(1) La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). (2) El mismo ajuste de dosis, el cual está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal/ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, Cubicin debe ser administrado tras haber completado la diálisis en los días de diálisis.

**Insuficiencia hepática.** No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra Cubicin a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado B de Child-Pugh). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Pacientes de edad avanzada.** En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con insuficiencia renal grave (ver arriba) y la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo". Sin embargo, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en pacientes > 65 años son limitados y la administración de Cubicin a estos pacientes debe realizarse con cautela. **Niños y adolescentes.** Cubicin no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Forma de administración.** Cubicin se administra vía perfusión intravenosa (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") durante un período de 30 minutos o vía inyección intravenosa (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") durante un período de 2 minutos. **Contraindicaciones.** Insuficiencia renal al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Si tras el inicio del tratamiento con Cubicin se identifica un foco de infección que no sea PPBC o EID, debe considerarse la instauración de un tratamiento antibiótico alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección (presente). Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con Cubicin. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada. Ha quedado demostrado en los ensayos clínicos que Cubicin no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. Los datos clínicos sobre el uso de Cubicin en el tratamiento de la EID debida a *Staphylococcus aureus* se limitan a 19 pacientes. No se ha demostrado la eficacia de Cubicin en pacientes con infecciones en la válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus*. Los pacientes con infecciones profundas establecidas deben someterse sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (o.ej, desbridamiento, extracción de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula). No existe evidencia suficiente para poder determinar la posible eficacia clínica de Cubicin en infecciones causadas por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Además, no se han identificado las pautas posológicas de daptomicina apropiadas para el tratamiento de infecciones enterococales, con o sin bacteriemia. Se han notificado fracasos con daptomicina en el tratamiento de infecciones causadas por enterococos que estuvieron acompañadas principalmente por bacteriemia. En algunos casos, este fracaso terapéutico estuvo asociado con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina. El uso de daptomicina puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobrecrecimiento durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas. Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con Cubicin. Si se confirma o sospecha la DADC, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Cubicin e instaurar una terapia adecuada según está indicado clínicamente. Se ha observado una prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de la tromboplastia recombinante (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Creatinina fosfoquinasa y miopatia.** Ha sido observado la aparición con Cubicin se han observado incrementos de los niveles de la creatinina fosfoquinasa en el plasma (CPK, seoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miastia, mioglobinemia y rabdomiolisis (ver también las secciones "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Reacciones adversas"). Durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5x el Límite Superior de la Normalidad (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cubicin (11%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda que: 1. La CPK en el plasma debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia. 2. La CPK se debe medir más frecuentemente (al menos las dos primeras semanas de tratamiento, cada 2-3 días p.ej.) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatia. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min, ver también sección "Posología y forma de administración"), incluyendo aquellos con hemodiálisis o CAPD, y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatia (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y nicotina). 3. En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de cinco veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina y, en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más de una vez por semana. 4. No debe administrarse Cubicin a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miopatia, a no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo. 5. Los pacientes deben ser monitorizados regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatia. 6. Deben monitorizarse los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de Cubicin si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal. **Neuropatía periférica.** Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con Cubicin deben ser monitorizados y debe considerarse la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver sección "Reacciones adversas"). **Insuficiencia renal.** Se han observado casos de insuficiencia renal durante el tratamiento con Cubicin. La insuficiencia renal grave puede también, por sí misma, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatia (ver arriba). Se necesita ajustar la dosis en pacientes cuyo aclaramiento de la creatinina sea < 30 ml/min (ver sección "Posología y forma de administración"). La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. Cubicin sólo debe usarse en tales pacientes si se considera que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Se recomienda precaución cuando se administra Cubicin a pacientes que padecan ya algún grado de insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina < 80 ml/min) antes del inicio de la terapia con Cubicin. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal. Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Obesidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC<sub>0-24</sub> (área bajo la curva) de la daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450. Se realizaron estudios de interacción para Cubicin con acetaminofeno, tablorina, warfarina y probenecida. La daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecida, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vio significativamente alterada por acetaminofeno. Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tablorina durante la administración conjunta utilizando una dosis de Cubicin de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tablorina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administra conjuntamente con tablorina. La experiencia con la administración concomitante de Cubicin y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de Cubicin con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben Cubicin y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con Cubicin. Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración conjunta de daptomicina con otros medicamentos que pueden causar una miopatia (o.ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de rabdomiolisis, en pacientes que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que Cubicin. Se recomienda la interrupción, siempre que sea posible, de la administración de otros medicamentos asociados a miopatia durante el tratamiento con Cubicin, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no puede evitarse la administración simultánea, los niveles de CPK deben ser medidos más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatia. Ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas". La daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma pueden verse incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la función renal (por ej. ANES e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea de daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interacción causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores del TP e INR en pacientes que usan daptomicina, debe pensarse en una posible interacción in vitro en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o de la INR en un momento en el cual las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas. **Embarazo y lactancia.** No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a la daptomicina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Cubicin no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea claramente necesario, es decir, solamente si los beneficios potenciales superan los riesgos. En un estudio de un único caso, Cubicin se administró diariamente durante 28 días a una madre lactante a una dosis de 500 mg/día, y se recogieron muestras de leche de la paciente durante un período de 24 horas en el día 7. La concentración medida más elevada de daptomicina en la leche fue de 0,045 µg/ml, la cual es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que no se obtenga una mayor experiencia, se debe interrumpir la lactancia cuando Cubicin se administra a madres lactantes. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando las reacciones adversas observadas, se considera poco probable que Cubicin produzca efecto alguno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** En los ensayos clínicos, 2.011 sujetos recibieron Cubicin. En estos ensayos, 1.221 sujetos recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de los cuales 1.108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 sujetos recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de los cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. Se notificaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posibles, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con Cubicin y comparador. Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento, clasificadas en intervalos de frecuencias definidos como: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes postcomercialización:** Infecciones e inflamaciones. Frecuente: Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis. Poco frecuente: Fungemia. No conocido: Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Frecuente: Anemia. Poco frecuente: Trombocitemia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR). Rara: Tiempo de protrombina (TP) prolongado. Trastornos del sistema inmunológico. No conocido: Hipersensibilidad (notificaciones espontáneas aisladas) con síntomas que incluyen, entre otros: estomatitis pulmonar, exantema vesiculobulboso con afectación de la membrana mucosa y elevación de tumbecación orofaríngea. No conocido: Anafilaxia. No conocido: Reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, respiración sibilante, parestia, rigidez, sofocos sistémicos, vértigo, síncope y sensación metálica al gusto. Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Poco frecuente: Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico. Trastornos psiquiátricos. Frecuente: Ansiedad, insomnio. Trastornos del sistema nervioso. Frecuente: Mareos, cefalea. Poco frecuente: Parestesia, trastornos del gusto, tremor. No conocido: Neuropatía periférica. Trastornos del oído y del laberinto. Poco frecuente: Vértigo. Trastornos cardíacos. Poco frecuente: Taquicardia supraventricular, extrasístole. Trastornos vasculares. Frecuente: Hipertensión, hipotensión. Poco frecuente: Sofocos. Trastornos gastrointestinales. Frecuente: Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, constipación, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión. Poco frecuente: Dispepsia, glositis. Trastornos hepato biliares. Frecuente: Niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP)). Rara: Ictericia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Frecuente: Exantema, prurito. Poco frecuente: Urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Frecuente: Dolor del miembro, aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK). Poco frecuente: Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, atalgia, aumento de la lactato sérico deshidrogenasa (LDH). No conocido: Rabdomiolisis. Trastornos renales y urinarios. Poco frecuente: Insuficiencia renal, incluyendo alteración renal y fallo renal, aumento de la creatinina sérica. Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Poco frecuente: Vaginitis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Frecuente: Reacciones en el lugar de la inyección, prurito, astenia. Poco frecuente: Fatiga, dolor.

"Basado en los informes postcomercialización. Debido a que estos informes provienen de una población de tamaño incierto y están sujetos a factores de confusión, no es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento." En algunos casos de miopatia con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaron también valores de transaminasas elevadas. Estos incrementos se encuentran posiblemente relacionados con los efectos sobre la musculatura esquelética. La mayoría de tales incrementos se correspondieron con una toxicidad del grado 1 y 3 y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. "En aquellos casos en que se dispone de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiolisis se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiolisis. Los datos de seguridad de la administración de daptomicina vía inyección intravenosa durante 2 minutos provienen de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos. En base a los resultados de estos estudios, los dos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa durante 2 minutos y la perfusión intravenosa durante 30 minutos, tienen un perfil similar de tolerancia y seguridad. No existe una diferencia relevante en cuanto a la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas.

**Sobredosis.** En caso de sobredosis se recomienda terapia de soporte. La daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (aproximadamente un 15% de la dosis administrada se elimina en 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (aproximadamente un 11% de la dosis administrada se elimina en 48 horas). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Hidróxido de sodio. **Incompatibilidades.** Cubicin no es ni física ni químicamente compatible con disoluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

**Período de validez.** 3 años. Después de la reconstitución: La estabilidad física y química durante el uso de la solución reconstituida en el vial ha sido demostrada para 12 horas a 25°C y hasta un máximo de 48 horas a 2°C - 8°C. La estabilidad física y química de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25°C o 24 horas a 2°C - 8°C. Para la perfusión intravenosa durante 30 minutos, el tiempo combinado de conservación (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsas para perfusión; ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 24 horas a 2°C - 8°C). Para la inyección intravenosa durante 2 minutos, el tiempo de conservación de la solución reconstituida en el vial (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones") a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 48 horas a 2°C - 8°C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Este producto no contiene conservantes o agentes bacteriostáticos. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento durante el uso es responsabilidad del usuario y, normalmente, no debería ser superior a las 24 horas a 2°C - 8°C, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones especiales controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o reconstituido y diluido, ver sección "Período de validez". **Naturaleza y contenido del envase.** Viales individuales de 10 ml de vidrio transparente tipo I con tapones de goma tipo I y precintos de aluminio con capsula de cierre "flip-off" de plástico amarillo (para la dosis de 350 mg) o de plástico azul (para la dosis de 500 mg). Disponible en envases que contienen 1 vial. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos o como una inyección durante 2 minutos (ver sección "Posología y forma de administración"). La preparación de la solución para perfusión requiere una fase de dilución adicional, tal y como se describe a continuación. **Cubicin administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos.** Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se puede obtener una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para perfusión. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aséptica. 1. La capsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empaque completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe pirangillar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 7. Sustituir la aguja por una nueva para la perfusión intravenosa. 8. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 9. La solución reconstituida y diluida debe perfundirse vía intravenosa durante 30 minutos como se describe en la sección "Posología y forma de administración". Los siguientes fármacos han demostrado ser compatibles cuando se añaden a soluciones para perfusión que contienen Cubicin: acetaminofeno, ceftriaxona, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina y lidocaína. **Cubicin administrado como inyección intravenosa durante 2 minutos.** No debe utilizarse agua para la reconstitución de Cubicin para inyección intravenosa. Cubicin debe reconstituirse únicamente con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se obtiene una concentración de 50 mg/ml de Cubicin para inyección. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Para preparar Cubicin para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir Cubicin liofilizado debe utilizarse durante todo el proceso una técnica aséptica. 1. La capsula de cierre "flip-off" de polipropileno debe quitarse para dejar visible la parte central del tapón de goma. Extraer en una jeringa 7 ml (para la dosis de 350 mg) o con 10 ml (para la dosis de 500 mg) de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial. 2. El vial debe girarse suavemente para asegurar que se empaque completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos. 3. Finalmente, se debe pirangillar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma. 4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Cubicin puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro. 5. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar el émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido. 6. Sustituir la aguja por una nueva para la inyección intravenosa. 7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida. 8. La solución reconstituida debe inyectarse lentamente vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección "Posología y forma de administración". Los viales de Cubicin son exclusivamente para uso único. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución (ver sección "Período de validez"). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited, Wimborne Road, Hurstham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/05/328/002, EU/1/05/328/002. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 19 febrero 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 06/2010. **PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Cubicin 350 mg (envase de 1 vial): PVL: 79,56 Euros y PVP (IVA): 124,20 Euros; Cubicin 500 mg (envase de 1 vial): PVL: 100,01 Euros y PVP (IVA): 151,76 Euros. Con receta médica. Especialidad Farmacéutica de Uso Hospitalario.

---

## Sumario

---



# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 27  
Número 3  
Septiembre 2014

---

Revisión	<b>Terapia antifúngica combinada: una estrategia para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas</b> Alfonso Javier Carrillo-Muñoz, Jorge Finquelievich, Cristina Tur-Tur, Elena Eraso, Nerea Jauregizar, Guillermo Quindós, Gustavo Giusiano	141
Originales	<b>Actuación farmacéutica en el control de la duración del tratamiento con antimicrobianos en el ámbito hospitalario</b> María Morante, Carmen Matoses-Chirivella, Francisco José Rodríguez-Lucena, José Manuel del Moral, Montserrat Ruiz-García, Andrés Navarro-Ruiz	159
	<b>Disminución de las amputaciones en pacientes diabéticos en un área de salud a lo largo de 15 años. Resultados de la implantación de una vía clínica intrahospitalaria y una consulta externa del pie diabético</b> Diego de Alcalá Martínez-Gómez, M. Angeles Moreno-Carrillo, Alvaro Campillo-Soto, Andrés Carrillo-García, José Luis Aguayo-Albasini	170
	<b>Situación actual de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en Extremadura: sensibilidad, clonalidad, y protagonismo de la adquisición extrahospitalaria</b> Vicente Aguadero, Carmen González-Velasco, Ana Vindel, Miguel González-Velasco, Juan José Moreno	180
	<b>Prevalencia y factores de riesgo de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en un hospital de agudos y cuatro centros sociosanitarios de una misma área geográfica</b> M. Pilar Barrufet, Ester Vendrell, Lluís Force, Goretti Sauca, Sandra Rodríguez, Encarna Martínez, Elisabet Palomera, Mateu Serra-Prat, Josep Anton Capdevila, Jordi Cornudella, Anabel Llopis, M. Asunción Robledo, Crisóstomo Vazquez	190
	<b>PROYECTO ÉPICO 2.0. Desarrollo de unas recomendaciones terapéuticas educacionales mediante metodología DELPHI en pacientes críticos adultos no neutropénicos con candidiasis invasiva en situaciones especiales</b> Rafael Zaragoza, Ricard Ferrer, Emilio Maseda, Pedro Llinares, Alejandro Rodríguez on behalf of THE EPICO PROJECT GROUP	196
Cartas al Director	<b>Queratoconjuntivitis gonocócica en el adulto: una entidad emergente</b> Gema Barbeito, Isidro Rivadulla, Benito J. Regueiro-García, Fernanda Pardo	213
	<b>Prevalencia de <i>Staphylococcus aureus</i> portadores del gen <i>mecA</i> sensibles a cefoxitina: OS-SARM</b> Isabel Aleixandre-Górriz, M <sup>a</sup> Victoria Domínguez-Márquez, Olalla Martínez-Macias, Javier Colomina, Antonio Guerrero	215
	<b>Zoonosis díptera tipo miasis facultativa furunculoide sobre tumor pilar proliferante maligno. A propósito de un caso</b> Jose Joaquín Hernández-Roca, Juan Luis Mulero-Conde, Enrique Mené	217
	<b>Miasis por <i>Calliphora</i> sobre pioderma gangrenoso</b> Gonzalo Blasco-Morente, Aurelio Martín-Castro, José Gutiérrez-Fernández, Salvador Arias-Santiago	220

---

---

## Sumario

---

Volumen 27  
Número 3  
Septiembre 2014

# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

- 
- |   |            |
|---|------------|
| <b>Absceso esplénico relacionado con bacteriemia por <i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i>. A propósito del primer caso descrito en España</b> | <b>222</b> |
| Bárbara Gómez-Alonso, Juan Diego Jiménez-Delgado, Alberto Tenorio-Abreu, Jesús Monterrubio-Villar   |            |
| <b>Bacteriemia por <i>Shigella flexneri</i> en un adulto y revisión de la literatura</b>  | <b>225</b> |
| Beatriz Iglesias, Gema Sierra, M <sup>a</sup> del Mar Cimarra, Pedro de la Iglesia, Ana Albuérne, Jonathan Fernandez, Henar Villar                                    |            |
| <b>Antibióticos en la Comunidad Valenciana: controlando el gasto pero no el consumo</b>   | <b>227</b> |
| Javier Colomina-Rodríguez, Jesús J. Gil-Tomás, Virginia Pérez-Doñate, María Borrás-Mañez  |            |
-

---

## Contents

---



# REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 27  
Number 3  
September 2014

---

<b>Review</b>	<b>Combination antifungal therapy: A strategy for the management of invasive fungal infections</b>	<b>141</b>
	Alfonso Javier Carrillo-Muñoz, Jorge Finkelievich, Cristina Tur-Tur, Elena Eraso, Nerea Jauregizar, Guillermo Quindós, Gustavo Giusiano	
<b>Originals</b>	<b>Pharmaceutical intervention in duration of antimicrobial treatment at hospital ambit</b>	<b>159</b>
	María Morante, Carmen Matoses-Chirivella, Francisco José Rodríguez-Lucena, José Manuel del Moral, Montserrat Ruiz-García, Andrés Navarro-Ruiz	
	<b>Reduction in diabetic amputations over 15 years in a defined Spain population. Benefits of a critical pathway approach and multidisciplinary team work</b>	<b>170</b>
	Diego de Alcalá Martínez-Gómez, M. Angeles Moreno-Carrillo, Alvaro Campillo-Soto, Andrés Carrillo-García, José Luis Aguayo-Albasini	
	<b>State of infection caused by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in Extremadura: susceptibility, clonality and role of community-associated MRSA</b>	<b>180</b>
	Vicente Aguadero, Carmen González-Velasco, Ana Vindel, Miguel González-Velasco, Juan José Moreno	
	<b>Prevalence and risk factors for meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in an acute care hospital and long-term care facilities located in the same geographic area</b>	<b>190</b>
	M. Pilar Barrufet, Ester Vendrell, Lluís Force, Goretti Sauca, Sandra Rodríguez, Encarna Martínez, Elisabet Palomera, Mateu Serra-Prat, Josep Anton Capdevila, Jordi Cornudella, Anabel Llopis, M. Asunción Robledo, Crisóstomo Vazquez	
	<b>EPICO 2.0 PROJECT. Development of educational therapeutic recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in critically ill adult patients in special situations</b>	<b>196</b>
	Rafael Zaragoza, Ricard Ferrer, Emilio Maseda, Pedro Llinares, Alejandro Rodríguez on behalf of THE EPICO PROJECT GROUP	
<b>Letters to the editor</b>	<b>Gonococcal keratoconjunctivitis in adults: an emerging entity</b>	<b>213</b>
	Gema Barbeito, Isidro Rivadulla, Benito J. Regueiro-García, Fernanda Pardo	
	<b>Prevalence of <i>Staphylococcus aureus</i> carriers of <i>mecA</i> gene susceptible to cefoxitine: OS-MRSA</b>	<b>215</b>
	Isabel Aleixandre-Górriz, M <sup>a</sup> Victoria Domínguez-Márquez, Olalla Martínez-Macias, Javier Colomina, Antonio Guerrero	
	<b>Facultative furuncular myiasis type of dyptera zoonosis over malignant pilar proliferating tumor: A single case</b>	<b>217</b>
	Jose Joaquín Hernández-Roca, Juan Luis Mulero-Conde, Enrique Mené	

---

---

## Contents

---



REVISTA ESPAÑOLA DE  
**Quimioterapia**

Volume 27  
Number 3  
September 2014

- 
- |   |            |
|---|------------|
| <b><i>Calliphora</i> myiasis on pyoderma gangrenosum</b>  | <b>220</b> |
| Gonzalo Blasco-Morente, Aurelio Martín-Castro, José Gutiérrez-Fernández, Salvador Arias-Santiago                                      |            |
| <b>Splenic abscess related to <i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i> bacteremia. First case report in Spain</b> | <b>222</b> |
| Bárbara Gómez-Alonso, Juan Diego Jiménez-Delgado, Alberto Tenorio-Abreu, Jesús Monterrubio-Villar                                     |            |
| <b><i>Shigella flexneri</i> bacteremia, one adult case and review of the literature</b>   | <b>225</b> |
| Beatriz Iglesias, Gema Sierra, M <sup>a</sup> del Mar Cimarra, Pedro de la Iglesia, Ana Albuérne, Jonathan Fernandez, Henar Villar    |            |
| <b>Antibiotics in Valencian Community: controlling expenditure but not consumption</b>  | <b>227</b> |
| Javier Colomina-Rodríguez, Jesús J. Gil-Tomás, Virginia Pérez-Doñate, María Borrás-Máñez  |            |
-

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



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

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

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

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

**Bibliografía:** 1. Espinel-Ingróff A. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 121-136. 2. Ernst EJ, et al. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3846-3853. 3. Tawara S, et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62. 4. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893. 5. Kuse ER, et al. Lancet 2007;369:1519-27. 6. Cross SA, Scott LJ. Drugs 2008;68:225-2255. 7. Hiemenz, et al. Antimicrob Agents and Chemother, Apr. 2005, p. 1331-1336. 8. 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 micalfungina (como sal sódica). Tras su reconstitución, cada ml contiene 10 mg de micalfungina (como sal sódica). Mycamine 100 mg: Cada vial contiene 100 mg de micalfungina (como sal sódica). Tras su reconstitución, cada ml contiene 20 mg de micalfungina (como sal sódica). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución para perfusión. Polvo blanco compacto. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Mycamine está indicado para: **Adultos, adolescentes  $\geq$  16 años y pacientes de edad avanzada.** Tratamiento de la candidiasis invasiva. Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada. Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $<$  500 células/microlitro( $\mu$ l)) durante 10 o más días. **Niños (neonatos incluidos) y adolescentes  $<$  16 años.** Tratamiento de la candidiasis invasiva. Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $<$  500 células/ $\mu$ l) durante 10 o más días. La decisión sobre el uso de Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos (ver sección 4.4). Por lo tanto, Mycamine debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos. **4.2 Posología y forma de administración.** Hay que prestar atención a las directrices nacionales/oficiales sobre el uso adecuado de antifúngicos. El tratamiento con Mycamine debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas. Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) deben obtenerse antes de iniciar la terapia, a fin de aislar e identificar el/los organismo/s causante/s. La terapia podrá establecerse antes de conocerse los resultados de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez disponibles estos resultados, debe ajustarse la terapia antifúngica según corresponda. **Posología.** La pauta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades que sufren estos pacientes en comparación con los adultos u otros pacientes pediátricos de mayor edad observadas en los ensayos clínicos. Al inicio del ensayo, la proporción de pacientes pediátricos con neutropenia era varias veces superior a la de los pacientes adultos (40,2% y 7,3% de niños y adultos, respectivamente), al igual que pacientes TCOH alométricos (29,4% y 13,4% respectivamente) y tumores hematológicos (29,1% y 8,7%, respectivamente). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *frecuentes*: trombocitopenia; Trastornos cardíacos: *poco frecuentes*: taquicardia; Trastornos vasculares: *frecuentes*: hipertensión, hipotensión; Trastornos hepatobiliares: *frecuentes*: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia; Trastornos renales y urinarios: *frecuentes*: fracaso renal agudo, incremento de la urea en sangre. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://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. Sylivusweg 62, 2333 BE Leiden, Países Bajos **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/08/448/001 (Mycamine 50 mg) y EU/1/08/448/002 (Mycamine 100 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 25/abril/2008. Fecha de la última renovación: 20/diciembre/2012. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12/2013. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO VENTA AL PÚBLICO (IVA).** Mycamine 50 mg, 1 vial, polvo para solución para perfusión: 275,81€. Mycamine 100 mg, 1 vial, polvo para solución para perfusión: 498,66 €. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. Para más información, consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Tabla 1. Reacciones adversas

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

## Review

Alfonso Javier Carrillo-Muñoz<sup>1</sup>  
Jorge Finkelievich<sup>2</sup>  
Cristina Tur-Tur<sup>1</sup>  
Elena Eraso<sup>3</sup>  
Nerea Jauregizar<sup>4</sup>  
Guillermo Quindós<sup>3</sup>  
Gustavo Giusiano<sup>5</sup>

# Combination antifungal therapy: A strategy for the management of invasive fungal infections

<sup>1</sup>Dept. Microbiología. ACIA. Barcelona, SPAIN.

<sup>2</sup>Centro de Micología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, ARGENTINA.

<sup>3</sup>Dept. Inmunología, Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco. Bilbao, SPAIN.

<sup>4</sup>Dept. Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco. Bilbao, SPAIN.

<sup>5</sup>Dept. Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, ARGENTINA.

## INTRODUCTION

Invasive mycoses have become an important public health problem as their incidence has increased dramatically in the last decades, while the discovery of the ideal antifungal agent has not been yet obtained<sup>1-4</sup>. The population at risk for these deadly mycoses includes patients with AIDS, transplant recipients, patients with haematological malignancies and other immunocompromised individuals, exposed to fungal pathogens<sup>4</sup>. Aetiology and epidemiological patterns of these invasive mycoses are changing due to advances in medical management or healthcare practices, such as the introduction of newer modalities for hematopoietic stem cell transplantation, the improvements of organ transplantation practices, the use of novel immunosuppressive agents and current antimicrobial prophylactic strategies.

Although *Candida albicans* is the predominant causative agent of invasive mycoses, other species of *Candida*, and different *Aspergillus* and *Cryptococcus* species are frequently involved in infections affecting immunocompromised patients. The role of other yeast-like organisms, such as *Trichosporon*, *Saprochaete* or *Malassezia* and filamentous fungi, such as *Fusarium*, *Acremonium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Paecilomyces*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis brevicaulis*, dermatophytes, dematiaceous and dimorphic fungi as emerging pathogens in human diseases is also important<sup>4-18</sup>. Moreover, classic species such as *C. parapsilosis*, *C. glabrata* or *A. fumigatus* currently known are complex of new cryptic species<sup>19</sup>. The use of highly active antiretroviral therapy has resulted in a significant decrease in the incidence of fungal opportunistic infections among persons with AIDS who live in developed countries. However, since the availability of highly active antiretroviral therapy is quite limited in many developing countries with widely spread HIV epidemics, fungal opportunistic infections such as oro-

pharyngeal candidiasis, cryptococcosis, histoplasmosis or penicilliosis are now an important cause of morbidity and mortality for patients with AIDS. Advances in surgical techniques and in immunosuppressive regimens have accounted for a decline in the incidence of invasive candidiasis in organ transplant recipients at high risk for *Candida* infections, but which has also resulted in a rise in the frequency of non albicans *Candida* species as pathogens. The increasing use of more aggressive immunosuppressive drugs in hematopoietic stem cell transplant recipients has resulted in an increase in the incidence of invasive filamentous mycoses (such as aspergillosis, fusariosis or mucorales) among these patients<sup>4,5,7,9-12,14-16,20</sup>. Recent changes in the epidemiology of invasive fungal infections are having important implications in the management of these infections. An early diagnosis of invasive mycoses is very important in order to treat patients at a stage of the disease when the fungal cell concentrations and body tissues damage burdens are low. However, diagnosis is difficult and in many cases is not possible to obtain a reliable evidence of invasive mycosis<sup>21-23</sup>.

Against this problem, antifungal combination therapy is one of the available management strategies to provide the clinicians with effective tools. Also new potent generation of new triazole derivative molecules; liposomal and other formulations for delivering amphotericin B (AMB) or azole drugs; and immunomodulators are available and also in the pipeline. Nevertheless, some safety, toxicological, pharmacokinetic aspects or spectrum profile are not perfect for every drug. Moreover, the industry should develop newer families of antifungal drugs, while combination therapy tends to maximize the potency of known drugs and also of other substances combined with antifungal drugs, without any antagonist mode of action, in order to reduce clinical failure. The rationale for combination therapy is to maximize antifungal effects by attacking different fungal targets at the same time with additive or synergistic effects, but some combinations offer good results when using the same target. However, clinical studies are required to provide a correlation with in vitro studies. This review has tried to summarize the accumulated experience on the combination of current antifungal agents used in the treatment of invasive fungal infections.

Correspondence:  
Dr. Alfonso-Javier CARRILLO-MUÑOZ.  
P.O. Box 10178.  
E-08080 Barcelona. Spain.  
E-mail: acarrillo@aciam.es

## COMBINATION THERAPY

Some methods have been developed to study the interaction of the combined antifungal agents in vitro. The lack of standardization of these methods is the main problem, although most of them are CLSI and EUCAST guidelines-based<sup>24,25</sup>. Also commercialized methods (Etest and diffusion methods) are performed in some laboratories to get a description of the in vitro antifungal activity of combined drugs<sup>20,26-28</sup>. Unfortunately, changes must be made in the standardized methodologies to update the procedure in order to study two or more drugs providing data of in vitro combined susceptibility. Within this context, different antifungal activity results have been reported depending on the study method used (E-test, time-kill and checkerboard methods against *Candida*) for the same combination of antifungal agents, such as fluconazole (FNZ) / voriconazole (VRZ) plus terbinafine (TRB) (table 1 and 2). Nevertheless, in vitro interaction of anidulafungin (AND) with VRZ tested by checkerboard and E-test have resulted coincident within variations of  $\pm 3 \log_2$  dilutions in studies performed against 30 *Aspergillus* clinical isolates, obtaining indifferent interactions by both methods.

On the other hand, these published data are frequently obtained with a reduced number of clinical isolates due to the complexity of their performance. At this point, interaction is usually not only determined by the antifungal combination but also by the choice of the endpoint<sup>29</sup>. In this way, usefulness of these tests is related to some experimental variables and also to the antifungal combined, fungi, isolates and method. Complementary data were obtained by graphical isobolograms and statistical response surface methods useful for the study of three drugs combinations in the same way that it happens with time-kill curves and flow-cytometry<sup>27,30-32</sup>. As an advantage, flow-cytometry method provides results of combination in 2h time determining the total amount of viable cells by means of metabolic markers<sup>31</sup>. However, the scientific basis for this approach requires further evidence from prospective clinical trials of antifungal combinations on the basis of proved antifungal efficacy not successfully performed or relatively done<sup>33-35</sup>.

Published references illustrate the possibility that real advantages of this strategy could be seen for particular combinations and only in particular mycoses and/or, certain clinical isolates, particular types of patients on the basis of desirable antifungal standardized susceptibility tests, animal models and clinical reports (tables 1 and 2)<sup>31,36-41</sup>.

Another methodological problem that affects the way to interpret the value of combination is the MIC determination. This especially affects those drugs with different endpoint determination because some fractional inhibitory concentrations indexes (FICI) calculation could be done (FICI<sub>0</sub>, FICI<sub>1</sub>, FICI<sub>2</sub>) or when filamentous fungi are tested. Additionally, the same drug combination against the same isolate can be interpreted as synergy, indifference or antagonism<sup>29,31,42</sup>. Due to this problem, "Response Surface Model" was proposed by Te Dorsthorst to determine the interaction index alpha (IC) as a consistent

alternative to FICI values to evaluate interactions by using spectrophotometric determinations of growth in wells with a colorimetric indicator in the culture media<sup>29</sup>. Another proposal to solve the lack of reproducibility of results obtaining FICI values was the Monte Carlo simulation analysis, performed also with spectrophotometric determinations of endpoints with a colorimetric indicator in the culture media<sup>42</sup>.

Objectively, combination therapy tends to reduce clinical failure when resistant strains have been recovered from patients, although interactions and cross-resistance may result in some drug associations. Interaction between antifungal drugs depends on the selected method, on antifungal combination, the sequence of administration, and genera, species and strain of the pathogen. Synergy has been established among conventional antifungal agents and also among investigational molecules under development<sup>41</sup>. Alternatively, the combination with antifungal drugs and other molecules without effect on fungi, such as FNZ and cyclosporine, results in a fungicidal effect against yeasts, indeed against FNZ-susceptible strains of *C. albicans*<sup>43-45</sup>. This combination also results effective against animal models of endocarditis due to *C. albicans*<sup>43</sup>. Furthermore, as a result of the use of combination among azole antifungal drugs such as FNZ, caspofungin (CAS), pneumocandin or TRB with calcineurin inhibitors (cyclosporin and tacrolimus), an overall enhanced susceptibility has been described in intrinsically resistant species of *Candida*, such as *Candida krusei*, and also for some clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*<sup>46-51</sup>. These combinations can be extended to a synergic fungicidal action obtained with ergosterol biosynthesis inhibitors (TRB, fenpropimorph and FNZ) against *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei*, even in some cases this action is calcineurin dependent<sup>46-49</sup>. This synergy is species-dependent<sup>49</sup>. Other alternative combinations are those including antifungal plus antibacterial drugs (tetracyclines and quinolones) or other non-antifungal agents (amiodarone, eugenol, galdanamycin, etc.)<sup>51-53</sup>.

Synergy between antifungal drugs is considered as a positive interaction when two or more drugs can develop a cumulative effect, while antagonism would be related to a negative interaction<sup>33,37,54-56</sup>. Under in vitro considerations, FICI obtained by checkerboard dilutions, express the lowest concentration of two or three drugs that inhibit growth<sup>29,31,33,37,56,57</sup>. Other models, such as response surface modelling, are available to avoid problems of combined agents with different MIC endpoints or even as tools for synergy screening of new antifungal agents<sup>29,42,57,58</sup>. Synergy is defined when a FICI  $\leq 0.5$  is obtained and antagonism for FICI  $> 4$ ; the range of no interaction is for FICI values between  $> 0.5$  and  $4$ <sup>37,58</sup>. In time-kill studies, synergy is defined when combination achieves an increase rate in killing cells of  $\geq 2 \log_{10}$  (CFU/ml) at 24h;  $< 2$  but  $> 1 \log_{10}$  increase is additive; a decrease from the least active antifungal  $< 2 \log_{10}$  CFU/ml is indifference; and a reduction in killing of  $> 2 \log_{10}$  is considered as antagonism<sup>27,59</sup>. The current review focuses on some of the most frequent of these drug combinations.

### Amphotericin B plus 5-fluorocytosine

The traditional combinations of AMB plus 5-fluorocytosine

(5FC) or AMB plus rifampicin with higher efficacy, have been replaced by newer combinations. Some controversial opinions affect the combination of AMB plus 5FC because no data about either interaction in vitro or synergy against *C. albicans*, *C. neoformans* and *A. fumigatus*, and also synergy against *Aspergillus* have been published<sup>31,37,56,60,61</sup>. This combined therapy is the treatment of choice used against cryptococcal meningitis but not in other infections with the exception of some cerebral sinusitis, and arteritis by *Aspergillus* spp.<sup>21,37,60,61</sup>. Balance of produced adverse effects by monotherapy and improved combination seems not to be positive<sup>37</sup>. AMB plus 5FC interacted in synergy, indifference or antagonism against some isolates of *A. fumigatus* and *A. flavus* depending on the way that MICs were obtained for FIC calculation (MIC<sub>0</sub>, MIC<sub>1</sub>, MIC<sub>2</sub>). When Greco Model for R2s calculation was used, synergy was detected in 61.9% of isolates<sup>31</sup>.

### Amphotericin B plus azole drugs

Combinations of AMB and azole antifungal drugs have shown therapeutic efficacy but there are some controversial opinions. In vitro antagonism has been reported between AMB and some azole drugs such as FNZ, but little evidence of clinical synergism, antagonism or no interaction has been found in animal models of invasive aspergillosis or in the clinical setting<sup>37,56,61-65</sup>. However, this combination was more active than monotherapy against *C. neoformans* without any apparent antagonism<sup>66</sup>. Antagonism could be based on two antifungal drugs with the same target but, opposite this fact, AMB and FNZ do not act in or with the same reaction of the ergosterol biosynthesis route<sup>63</sup>. Sequential administration with FNZ and itraconazole (ITZ) can reverse the in vitro antagonism AMB-ITZ altering the experimental conditions of culture media in which this interaction is studied<sup>40,56,67</sup>. Nevertheless, interaction between AMB and FNZ is dependent on the drugs concentrations, requiring 2-4 mg/L of FNZ to achieve ergosterol damage followed by an antagonism with AMB due to the reduction of targets or sites of action<sup>62</sup>. Effectiveness of the combination of AMB plus FNZ was studied in animal models for invasive candidiasis and aspergillosis resulting in better survival rates than monotherapy<sup>37,40,63</sup>. This association is successfully used in the management of candidal endocarditis and systemic trichosporonosis in bone marrow transplantation recipients<sup>37</sup>.

Mechanism of action of this synergic combination has been related to the phospholipid content in the fungal cell and to the AMB mode of action, as well as to the saturation process of fatty acid chains and also to peroxidative process regardless of the ergosterol inhibition performed by FNZ<sup>63,68</sup>. A reduction of the intake of azoles has been observed with the simultaneous administration of AMB or even a competition between azoles and AMB for the same targets at different sites in the sequential administration<sup>37,40,56,61,68</sup>. This could be related to the described differences associated with the order of the sequential administration of antifungal drugs in patients<sup>35</sup>. Besides, it is the origin of the mechanism of antagonism observed with new triazole derivatives because antagonism is described when

azoles are administered before AMB, even reducing the in vitro susceptibility to AMB in *C. albicans* or inducing a transient resistance directly related to the time of preincubation with FNZ or also the same fungistatic FNZ effect<sup>31,40,56,64,69</sup>. Changing the sequence and with a previous AMB administration before the AMB plus FNZ, Louie et al obtained a rapidly sterilization of kidneys and cardiac vegetations in animal models of pyelonephritis and endocarditis compared to the simple combination of AMB plus FNZ<sup>40</sup>. Conversely, Barchiesi et al concluded that pre-exposure to FNZ abolished the fungicidal activity of the polyene in a systemic cryptococcosis model in mice<sup>68</sup>. Nevertheless, administration of azoles after AMB has a synergistic effect in contrast with the effect observed when hydrophilic azoles and AMB are simultaneously administered, because of a reduction of the ergosterol in the cell membrane<sup>37,40</sup>. Against this model of theoretical action predictions, combination results between antifungal class drugs are dependent on the method used for the evaluation, the pathogen, and the choice of combination or sequential combination of antifungal drugs<sup>37,38,67-71</sup>. Therapeutic value of these combinations is limited and an efficacy improvement in *Candida* infections has not been proved when compared to monotherapy schedules, without reducing adverse effects<sup>37</sup>. The pre-exposure to ITZ induces a reduction of the efficacy of conventional or lipid formulations of AMB in murine models of acute invasive pulmonary aspergillosis, endocarditis and pyelonephritis by *C. albicans*<sup>40,67</sup>. This effect was not detected when the administration was sequentially started with AMB and ended with ITZ<sup>67</sup>. The impact of the order of initiating was also observed with FNZ and AMB. Previous exposure to FNZ reduced the susceptibility to AMB in *C. albicans* in a rabbit model of endocarditis and pyelonephritis but not in murine model of cryptococcosis<sup>66,67</sup>. This effect was not detected when the administration was sequentially started with AMB and ended with ITZ<sup>66</sup>. Pre-exposure to FNZ can induce resistance to AMB in *C. albicans* in a period of 8-24h but also interactions with some other drugs, such as prednisolone, methylprednisolone, midazolam, warfarin, cyclosporine, nifedipine, phenytoin and/or omeprazole<sup>40,44,56,72,73</sup>. This resistance was more persistent when the combinations of AMB plus FNZ was the inductor<sup>40</sup>. Triazole derivatives, such as VRZ, ITZ and FNZ are being tested in combination with AMB, CAS or TRB<sup>21,57,60,68,74,75</sup>. AMB plus VRZ offered better in vivo results against FNZ-susceptible *C. dubliniensis* isolates in comparison with that from AMB plus ITZ (60% and 16,66% respectively of synergy)<sup>74</sup>. Combination of AMB plus ITZ showed good results in the management of sinonasal infection by *S. brevicaulis*, abdominal mucormycosis and some aspergillosis while others failed<sup>37</sup>. At any case, a significant reduction of MIC was obtained against *C. glabrata* with AMB plus VRZ with synergy as it was demonstrated by time kill-curves<sup>26</sup>.

Sandoval-Denis et al.<sup>76</sup> observed that combination of AMB at suboptimal dose (0.3 mg/kg) with VZN shown efficacy in prolonging survival and reducing tissue burden in a murine model of disseminated aspergillosis caused by an isolate of *A. fumigatus* with poor in vivo response to this azole. The efficacy of the combined treatment was higher than the obtained with

amphotericin B alone at 0.8 mg/kg<sup>76</sup>.

Although combination of AMB and ravuconazole (RVZ) has synergic interaction against clinical isolates of *Fusarium*, interaction of liposomal AMB with RVZ or VRZ has been proved antagonistic or indifferent, respectively, against invasive aspergillosis in neutropenic rabbits. This conclusion may affect all new triazole derivatives and polyene antifungal drugs in this fungal infection although the opposite effect is produced by the combination of AMB and FNZ up to levels of >85% in the case of AMB plus VRZ<sup>69,77,78</sup>. Liposomal AMB or nystatin showed synergic or additive effects when combined with ITZ, 5FC, CAS, rifampicin or cyclosporine and was successfully used in the management of renal infections in a child, and mucormycosis<sup>37</sup>. AMB plus PSZ was effective in a murine model of disseminated infection by *Rhizopus oryzae*<sup>79</sup>.

The standard therapies for histoplasmosis and the rest of endemic mycoses include ITZ and AMB. The role of ITZ in histoplasmosis is limited by drug interactions and variable drug levels, and it has been reported that the echinocandin molecules are not effective in murine histoplasmosis<sup>80</sup>. Against *A. fumigatus* and *A. flavus* isolates, interaction of AMB plus ITZ is also influenced by the way FICI is determined, but when Greco model was applied, antagonism was detected in 33.3%, indifference in 57.2% and synergy in 9.5%<sup>31</sup>.

### 5-fluorocytosine plus azoles

Effects of 5FC combined with FNZ, VRZ or PSZ have been studied and reported as synergic against *C. neoformans* and *C. glabrata*, in comparison with the antagonistic effect observed against most *C. albicans* or *Aspergillus* clinical isolates<sup>31,32,37,38,67,81</sup>. Mode of action of this fungistatic combination could be related to the fact that azoles inhibit the synthesis of ergosterol producing a fungal membrane more permeable to 5FC. This 5FC plus FNZ combination against *C. neoformans* caused a significant reduction of MIC values for both drugs, with a 62% of synergy without antagonism<sup>81</sup>. A related problem could be the isolation of FNZ-resistant *C. neoformans*<sup>56</sup>.

These results and others contrasted clearly with those obtained with the combination of 5FC and FNZ in the management of cryptococcosis in a HIV-infected patient as alternative treatment, in terms of effectiveness and safety, but not from those of George *et al.*, in experimental invasive aspergillosis and other combinations with newer triazole derivatives<sup>37,38,71</sup>. Also FNZ plus 5FC have a synergic effect when combined with some antifungal peptides under development and can be used in oral administration being suitable for those patients with renal failure<sup>37,82</sup>. Combination of 5FC plus ITZ is also suitable against esophagitis infection produced by FNZ-resistant *Candida* isolates<sup>37</sup>. 5FC also antagonizes with TRB against *Aspergillus*<sup>38</sup>. Combination of PSZ and 5FC is able to produce a significant reduction of the CMI for *C. neoformans* in comparison to CMI values of PSZ and 5FC offering a 33% of synergic effect between both drugs and a 67% of additive effect<sup>26,67</sup>. This interaction was correlated with a higher reduction of fungal burden, measured as UFC/ml, in brain and also from invaded

tissues in a murine model of cryptococcosis<sup>26,68</sup>.

### Echinocandins

The alteration in the cell wall architecture induced by echinocandins seems to enhance the action of a second or a third antifungal drug resulting in a simultaneous disruption of the fungal cell wall and cell membrane. In this way, cell stability is reduced causing fungal cells death<sup>32,33,60,61,70,83-85</sup>. Mode of action of echinocandins consists in inhibiting 1,3- $\beta$ -glucan synthase<sup>84</sup>. Echinocandins enhance the access of polyenes to ergosterol in the fungal cell membrane. A positive interaction between CAS and AMB has been described by different methods and confirmed by time-kill studies against *C. parapsilosis* by Barchiesi *et al.*, correlating their findings with an *in vivo* murine infection model<sup>30</sup>. Also this enhancing effect has been demonstrated between micafungin (MCF) and AMB against different species of *Scedosporium/Pseudallescheria*, with 82.4% for *Scedosporium prolificans* and 31.6% for *Scedosporium apiospermum* of synergy effect reducing the minimal effective concentrations (MEC) of individual antifungal drugs in all the isolates<sup>85,86</sup>. MCF combined with AMB produced a synergic interaction against clinical isolates of *Trichosporon ashaii* that were indifferent to combination of TRB plus FNZ<sup>28</sup>. At any case, MICs were reduced when combined drugs were applied. These results correlated with *in vivo* data in a murine model, in which lower UFC/ml were obtained after combined therapy as well as an absence of fungal elements in pathological study compared with animals with monotherapy<sup>87</sup>. Interaction of MCF and AMB was more effective than that observed with MCF against 37 *Cryptococcus* isolates. FNZ, ITZ, VRZ or RVZ was species dependent while MFC was inactive against all<sup>88</sup>.

A synergistic effect of CAS combined with AMB and PSZ or VRZ has been shown not only against *C. glabrata* but also against *C. glabrata* resistant to FNZ and also with a moderate susceptibility to CAS. This combination CAS plus azole drug, including ITZ, has shown active against *A. fumigatus*, other species of *Aspergillus*, *Fusarium* and *S. brevicaulis*<sup>21,37,38,61,68,89,90</sup>. Oliveira *et al.* performed one of the studies containing the highest number of clinical isolates ( $n=119$ ), describing 21% of synergy between CAS and PSZ against *C. glabrata* and 82% of indifference<sup>74</sup>.

The synergic and even the additive effect of CAS with VRZ and AMB was also demonstrated against those yeast-like species resistant to echinocandins (*C. neoformans*), *Aspergillus* and other opportunistic moulds<sup>37</sup>. A synergic effect in 87.5% and additive in the 12.5% of *Aspergillus* isolates (*A. flavus*, *A. terreus*, *Aspergillus niger* and *A. fumigatus*) was observed, in the same way that it was obtained with AND<sup>38,90</sup>. Nevertheless, combination of AND plus AMB resulted in indifference or antagonism against *Aspergillus* in a greatest percentage than synergy<sup>90</sup>. This synergy was observed with MICs of all *Aspergillus* isolates against combination TRB plus VRZ were lower than TRB and VRZ alone MICs<sup>70,91</sup>. This has been confirmed in the case of CAS and ITZ or VRZ in the treatment of invasive

pulmonary aspergillosis or CAS and conventional or liposomal AMB in the management of invasive aspergillosis or disseminated aspergillosis, hyalohyphomycosis (*Paecilomyces lilacinus*) and cerebral phaeohyphomycoses (*Cladophialophora bantiana*)<sup>91</sup>. Yet, FNZ combined with CAS or AND seems to be useful although few results are obtained in murine models of candidiasis but combined CAS and VRZ do not produce better results than monotherapy in animal models of invasive aspergillosis<sup>37,61</sup>. CAS plus RVZ was the most active combination against *S. prolificans*<sup>86</sup>. Combination of CAS and 5FC showed a synergy in more than 60% of *Aspergillus* isolates<sup>38</sup>. The combination of MCF with conventional AMB resulted in a moderate activity. A synergic activity was demonstrated with MCF in combination with AMB against isolates of *Scedosporium* and *Cryptococcus* in vitro and against *C. glabrata* in animal models of disseminated candidiasis, contrary to pulmonary aspergillosis animal model<sup>177</sup>. Good results were obtained with MCF and RVZ against pulmonary aspergillosis infections in rabbits and an animal model of disseminated infection by *Trichosporon asahii*, in which the efficacy of the combination was measured in an increased survival rate and a reduction of the kidney fungal burden over those obtained in the same experimental model with MCF and FNZ<sup>28</sup>. Also data about the lack of antagonism between FNZ and MCF was reported in *C. albicans* and *C. tropicalis*<sup>92</sup>. This combination used in a murine model of disseminated blastoschizomycosis reducing the tissue burden and achieving a 100% of survival rate of animals in comparison with monotherapy<sup>93</sup>. Variations in the interaction of MFC and ITZ was dependent of specie<sup>94</sup>. In this way, up to 50% of synergic interactions were obtained in *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *Fonsecaea* spp. and *Sporothrix schenckii*<sup>94</sup>. Combined treatment with AND and VRZ prolonged the survival in a murine model of disseminated infection by *A. flavus* and reduced the fungal load in comparison with AND alone, and only in a few cases, it improved the results of the VRC monotherapy, although other studies demonstrated the indifference of this combination in the 97% of isolates in some studies<sup>95-97</sup>. The combination of the two drugs and VRC alone reduced the galactomannan levels in serum in comparison with the control group<sup>98</sup>. However, antagonism between AND and azoles has been observed in one isolate of *A. niger*<sup>88</sup>.

### Terbinafine and other drugs

The combination of TRB with, broad-spectrum triazoles (ITC, RVC, VRZ or albaconazole) resulted in synergy against, *A. fumigatus* and *S. prolificans*, some dimorphic moulds (*Sporothrix schenckii*) and the opportunistic moulds *S. brevicaulis*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, or dematiaceous fungi and yeast, such as *C. glabrata*<sup>26,34,37,64,78,89,91,99,100,101</sup>. Concomitant reductions of TRB CMLs were 2-32-fold dilutions for TRB and ITZ<sup>99</sup>. TRB is an ergosterol biosynthesis inhibitor that acts at different targets from azole derivatives (lanosterol 14 -demethylase and squalene epoxidase and lanosterol 14 -demethylase, respectively) and accumulate in skin and adipose tissues<sup>35,37</sup>. Other triazoles, such as FNZ, ITZ or PSZ, can act in a synergic way when combined with TRB, providing good results against *Can-*

*didia* isolates triazole-resistant *S. prolificans*, *S. brevicaulis* and also *Aspergillus* even when ITS-resistant isolates were tested<sup>27,34,37,89,99</sup>. TRB plus FNZ offered a reduction of MIC  $\leq 2$  mg/L and  $\leq 32$  mg/L in the 79% and 50% of isolates, respectively for TRB and FNZ of *Candida* isolates with 37.4% of synergy and 62.5% or additive effect<sup>34</sup>. Other studies remark the reduction of the MIC values dilutions for TRB and 4-16 fold dilutions for FNZ when combined against *Aspergillus* isolates<sup>99</sup>. In the same study, the combination of TRB and ITZ also produced a reduction of TRB MIC values  $\leq 2$  mg/L in 58% and ITZ  $\leq 0.5$  mg/L in 21%<sup>99</sup>. Synergy was found in 58% while combination of TRB plus VRZ produced the highest degree of TRB MICs reduction and the lowest synergic percentage (25%); TRB plus PSZ produced a reduction of TRB MIC values in 62% of isolates to  $\leq 2$  mg/L<sup>34</sup>. Even better results of synergy (100%) were found with the combination TRB plus VRZ against dematiaceous fungi, although a higher synergy was obtained with TRB plus AMB (96.5%) and TRB plus ITZ (75.9%)<sup>91</sup>. Of special interest is the reduction of MIC values for AMB (96.5% against *Fonsecaea pedrosoi*, *Curvularia clavata*, *Curvularia senegalensis*, *Curvularia geniculata*, *Exophiala jeanselmei*, *Alternaria alternata*, *Bipolaris* and *Cladophialophora bantiana* when combined with TRB from mean MIC of 4 to 0.125 mg/L<sup>91</sup>.

Also, combination of TRB and ITZ provided lower MIC values for mould and also yeast phase of *Sporothrix schenckii* compared with TRB or ITZ alone<sup>101</sup>. The interaction of this combination depended of the phase (mycelial and yeast-like form) obtaining FICI 3 (indifferent) and 5 (additive) with mycelial form to FICI 2 (synergy) and 3 additive<sup>101</sup>.

Combination of TRB and AMB had uncertain results against several fungal pathogens, being this combination antagonistic or synergy against some isolates of *A. niger* and *A. fumigatus*<sup>29,37,38,99</sup>. TRB was evaluated with AMB to assess antagonism or synergy in a rabbit animal model of invasive aspergillosis and even TRB had little activity, no antagonism could be demonstrated against AMB in this animal model<sup>39</sup>. Disseminated phaeohyphomycosis is primarily seen in immunocompromised patients, with *S. prolificans* accounting for nearly half of the cases. In several patients without immunodeficiency, prior cardiac surgery was a possible risk factor for endocarditis. Overall mortality was above 70%, and was not significantly different with or without immunodeficiency. Many isolates of dematiaceous fungi are resistant to AMB. ITZ and VRZ have the most consistent and potent activity. PSZ and RVZ also have generally broad spectrum of activity against dematiaceous fungi. There are promising data that the combination of TRB with ITZ or VRZ is synergistic against *S. prolificans*, which is typically resistant to most antifungal agents during therapy<sup>37</sup>. Successful data are available about the use of TRB with VRZ to treat infections due to *S. prolificans*<sup>37</sup>. Combination of TRB plus ITZ evidenced antagonism against FNZ-susceptible *C. dubliniensis* contrary to observations with FNZ-resistant isolates (66.7% of antagonism and 30% of synergy, respectively)<sup>75</sup>.

TRB and CAS were tested against *Pythium insidiosum*, obtaining better results of synergy (41.2%, the same than TRB

and FNZ combination) in comparison to those obtained with the combination of TRB and ketoconazole (29.4%) or miconazole (11.8%) and also VRZ and ITZ (17%)<sup>102,103</sup>. Even the combination of TRB with azoles for the treatment of invasive aspergillosis seems promising, being TRB with AMB or with 5FC combinations less effective<sup>99</sup>.

### Triple combination of antifungal drugs

The combinations of three or more antifungal drugs has also been studied and used in the clinical setting on the basis of the obtained results with the synergic effect of the combination of CAS plus 5FC plus AMB against *Aspergillus*<sup>38</sup>. In that case, synergic effect was also detected in double combinations. Other triple associations, such as CAS and 5FC and VRZ, have shown paradoxical antagonistic and synergy effects against *Aspergillus* based on the absence of a completely synergic effect in dual combinations<sup>38,59</sup>. Associations between VRZ plus AMB plus CAS against *A. fumigatus*, *A. flavus* and *A. terreus*, led to the conclusion that in vitro antifungal concentration creates the dynamic and potential success of combination<sup>58,104</sup>. In this way, synergy was observed at low concentrations of VRZ (<0.03 mg/L), AMB (<0.17 mg/L) and intermediate of CAS (0.95–14.9 mg/L), while increased concentrations of antifungal drugs produced antagonism<sup>58</sup>. Presence of a third antifungal affects the dual association of two others: this has been observed with high concentrations of AMB in relation to VRZ plus CAS that reduces its synergy. Similar results have been observed with VRZ in relation to CAS plus AMB combination<sup>58</sup>.

### Antifungal drugs plus non antifungal drugs

Combination of antifungal drugs with non antimicrobial agents is prolific and data are available with calcineurin inhibitors (cyclosporine A and tacrolimus), proton pump inhibitors, antiarrhythmic agents; cholesterol-lowering agents, immunomodulators, antineoplastic drugs, antiparasitic agents, microbial metabolites, human recombinant antibodies<sup>36,37,43–46,49,105–121</sup>. Calcineurin inhibition results lethal for *C. albicans* yeast cells exposed to FNZ<sup>46</sup>. The proposed mechanism consists on the inhibition of ergosterol biosynthesis by FNZ promoting calcineurin inhibitor entrance or avoiding calcineurin production. Even calcineurin is not essential for yeast cells of *C. albicans*, it mediates in cell survival during the FNZ action<sup>46</sup>. These phenomena can be achieved by other azole drugs such as VRZ and PSZ46. Reconstitution of antifungal defence by either exogenous administration of enhancing cytokines or transfusion of allogenic phagocytes treated with enhancing cytokines appears to be a promising combination in addition to antifungal chemotherapy for these difficult-to-treat infections<sup>111,119,120</sup>. The combination of FNZ plus cyclosporine resulted in a fungicidal synergism against *C. albicans* with an unclear mode of action that was not dependent neither on multidrug efflux transporters encoded by *CDR1*, *CDR2*, *CaMDR1* nor on *FLU1* genes<sup>44</sup>. This effect may be related to a higher susceptibility to FNZ due to efflux pump deletion or alteration by cyclosporine, resulting in a fungicidal action of FNZ because cyclosporine

alone is not able to inhibit the fungal growth<sup>111</sup>. Haemopoietic growth factors, such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and Th1 cytokines including interferon- or granulocyte infusions have a general enhancing activity on the antifungal function of phagocytes and the efficacy of antifungal agents<sup>50,108,111</sup>. These cells exert their antifungal activity by damaging the fungal cell wall and membrane, the target of action of both antifungal metabolites of phagocytes as well as of polyenes, triazoles and echinocandins. Cytokines may collaborate with antifungal drugs in producing larger antifungal effects when they are combined. Some of these combinations with recombinant interferon-gamma have been tested against cryptococcal meningitis, invasive aspergillosis and candidaemia<sup>111</sup>. Antifungal drugs such as polyenes and azoles, which alter the fungal membranes, may render fungi more susceptible to cytokines. Moreover, some antifungal drugs, like AMB and VRZ, may have direct immunomodulatory properties on phagocytes enhancing the conidiocidal and antihyphal activity of pulmonary alveolar macrophages and polymorphonuclear leukocytes against *A. fumigatus* and also the use of itraconazole as a corticosteroid sparing<sup>35</sup>. Triazoles and polymorphonuclear leukocytes synergize to increase *S. prolificans* and *S. apiospermum* damages<sup>122</sup>. Transfusion of cytokine-elicited polymorphonuclear leukocytes can assist recovery from antifungal chemotherapy refractory filamentous fungal infections<sup>123</sup>. Some studies evaluated the safety and efficacy of transfusions of G-CSF-elicited polymorphonuclear leukocytes in patients with invasive fungal infections that were refractory to therapy with AMB alone and showed a favourable outcome in some patients with aspergillosis<sup>123</sup>. A randomized trial to determine the effect of interferon- plus VRZ in patients with invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections is being initiated, suggesting that cytokines can increase the antifungal effect of azole new derivatives against *Candida* spp. and also against those FNZ-resistant and mucormycoses<sup>96</sup>. Mycograb®, a human recombinant antibody to heat shock protein 90 (HSP90) of *Candida* spp, shows an intrinsic antifungal activity and has a synergic effect when combined with AMB or their lipidic or liposomal formulations and caspofungin, both in vitro and in vivo and in humans to treat the invasive candidiasis<sup>36,96,113–116,118,121,124</sup>. Mycograb® has currently been evaluated in a multinational trial in patients suffering invasive candidiasis (*C. albicans*, *C. krusei* and *C. glabrata*) receiving AMB, with FNZ and CAS for the management of infections produced by *C. neoformans*<sup>36,106,109,114–117,121,124</sup>. However, this study has been stopped without knowing the exact causes. This combination between a monoclonal antibody against HSP90 and antifungal drug apparently improves the possible toxic effects of drugs and also the inherent risk of resistance to some therapies<sup>36</sup>.

Another proposed approach is the combination of antifungal drugs with antibacterial agents<sup>51</sup>. Available data are provided with those antibacterial based on a mode of action related to targets present in both cell models and a collaborative effect. Rifampicin or rifabutin act in the RNA polymerase by inhibiting the transcriptional process. Anti-

fungal molecules with a mode of action at the cell membrane site (AMB or nystatin) could enhance the entering of active concentrations of rifabutin or rifampicin to act at RNA- polymerase. This is possible in *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, and *C. neoformans*<sup>37</sup>. Combination of rifampicin and azoles has been dismissed due to the reduction of azole concentration produced by the antibacterial agent<sup>37</sup>. This combination only offers better results than monotherapy in animal model of yeast keratitis opposed to that in pulmonary aspergillosis or fusariosis<sup>37</sup>. Other promising data are obtained with the combination of fluorquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, or ofloxacin) and AMB or the echinocandins<sup>37</sup>. In these cases, different results have been obtained depending on the combination and the animal model infection studied<sup>37</sup>. Synergy between MCF and nikkomyacin Z and between MFC and AMB or ITZ has also been described against *A. fumigatus*<sup>57</sup>. In this case, synergy was observed between nikkomyacin Z and MFC without AMB as a binary combination depending on the concentration used, with synergic results in experimental histoplasmosis and murine aspergillosis<sup>37,57</sup>. Ternary combination of these drugs has a synergic or antagonistic effect dependent on drug concentrations<sup>57</sup>.

Combination of antifungal drugs studied in animal models has provided reliable data to predict their usefulness in the management of human fungal infections, although controversy is present due to the lack of large scale studies and unpredictable antifungal doses<sup>37</sup>. Complexity about the great diversity of animal models to study the combinative antifungal therapy is one of the difficulties to predict or establish the pharmacokinetics and host inflammatory in vivo to correlate the clinical settings<sup>57</sup>. Complexity about in vitro testing is related to the problem of the differences and changes synergism-antagonism observed in some fungal pathogens related to minimal inhibitory concentrations<sup>57</sup>.

## CONCLUSIONS

Superficial mycoses are very frequent and relatively easy to treat with the available large range of topic and systemic antifungal drugs. However, invasive fungal infections although uncommon are important causes of morbidity and mortality in immunocompromised patients because the high difficulty for a prompt accurate diagnosis and are usually managed with empirical treatment. Treating these infections at an early stage is often essential for a favourable outcome but toxicity and antifungal resistance limit their use.

Antifungal resistance is a real problem in filamentous fungi invasive mycoses, and the appropriate surveillance and research in new antifungal targets and agents is necessary. Hyalohyphomycoses caused by *Fusarium*, *Scedosporium* or *Acremonium*, and mucormycoses have a poor prognosis, consequence of the combination of severe immunosuppression, severity of the underlying diseas-

es and the poor susceptibility of these fungi to current antifungal drugs. Combination therapy could maximize antifungal therapeutic efforts in all those mycoses recalcitrant to current therapy by attacking different fungal targets at the same time. However, real advantages will be probably reached only for particular combinations and in a limited number of mycoses and/or specific patients. Combination tends to reduce clinical failure when resistant strains could be recovered from patients, although drug interactions and cross-resistance may result. Synergy has been established between conventional antifungal agents and also between investigational molecules. Combinations of echinocandins and azoles or AMB with these echinocandins and some azoles. In animal models, combinations between echinocandins and azoles or AMB and the broad-spectrum triazole, VRC or PSC, or echinocandins, CAS, AND and MCF, have been promising for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and cryptococcosis, and for the therapy of some mycoses caused by recalcitrant filamentous fungi to monotherapy with the same drugs. However, most of the combined antifungal treatments described in humans continue being anecdotal or not supported in blind and controlled clinical studies.

## CONFLICT OF INTEREST

In the past 5 years, GOA has received grant support from Astellas Pharma, Gilead Sciences, Pfizer, Schering Plough and Merck Sharp and Dohme. He has been an advisor/consultant to Merck Sharp and Dohme, and has been paid for talks on behalf of Astellas Pharma, Esteve Hospital, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, and Schering Plough.

## ACKNOWLEDGEMENTS

GOA has received grant support from Consejería de Educación, Universidades e Investigación (GIC12 210-IT-696-13) and Departamento de Industria, Comercio y Turismo (S-PR12UN002, S-PR11UN003) of Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritza, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI11/00203), and Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (UFI 11/25, UPV/EHU).

**Table 1** Interaction mode of double and triple antifungal drug combinations against pathogenic fungi.

Combination	Fungi	Method	Interactions (%,* number of isolates)				Reference
			Synergic	Aditive	Indifference	Antagonism	
VRZ+FC	<i>Candida glabrata</i> (n=20)	Checkerboard	5	-	95	-	83
VRZ+AMB			10	-	90	-	
VRZ+TRB			75	-	25	-	
FNZ+FC	<i>Cryptococcus neoformans</i> (n=31)	Checkerboard	8	-	23	-	81
AMB+ITZ	<i>Paecilomyces variotii</i> (n=4)	Checkerboard	-	-	7*	-	100
AMB+VRZ	<i>Paecilomyces lilacinus</i> (n=3)		1*	-	4*	-	
AMB+ABC	1*		-	6*	-		
AMB+TRB	1*		-	4*	-		
AMB+RVZ	-		-	7*	-		
TRB-ITZ	3*		-	4*	-		
TRB-VRZ	6*		-	1*	-		
TRB-ABZ	2*		-	5*	-		
TRB-RVZ	3*		-	3*	-		
TRB-MCF	2*		-	5*	-		
MCF-ITZ	1*		-	6*	-		
MFC-VRZ	2*		-	5*	-		
MCF-ABZ	-		-	7*	-		
MFC-RVZ	-		-	7*	-		
MFC-AMB	-		-	7*	-		
TRB-ITZ	4*		-	3*	-		
TRB-VRZ	6*		-	1*	-		
TRB-ABZ	2*		-	5*	-		
TRB-RVZ	3*		-	3*	-		
TRB-MFC	2*		-	5*	-		
AMB+FNZ	<i>Cryptococcus gattii</i> (n=14)	Checkerboard	-	-	100	-	62
AMB+FNZ	<i>Cryptococcus neoformans</i>		-	-	100	-	66
AMB+ITZ			-	-	100	-	
AMB+PSZ			30	-			

Table 1		Interaction mode of double and triple antifungal drug combinations against pathogenic fungi (cont.)					
AMB+MCF	<i>Candida krusei</i> (n=35)	Checkerboard (CMI-0/CMI-1)	26/37	-	74/63	-	87
	<i>Candida albicans</i> (n=35)		8.5/71	-	91.5/29	-	
	<i>Candida parapsilosis</i> (n=15)		40/60	-	60/40	-	
	<i>Candida tropicalis</i> (n=15)		47/53	-	53/47	-	
	<i>Candida dubliniensis</i> (n=20)		35/50	-	65/50	-	
	<i>Candida glabrata</i> (n=15)		-/53	-	100/47	-	
	<i>Candida lusitaniae</i> (n=10)		-/20	-	100/80	-	
AMB+MCF	<i>Scedosporium apiospermum</i> (n=19)	Checkerboard	31.6	-	68.4	-	85
	<i>Scedosporium prolificans</i> (n=17)		82.4	-	17.6	-	
AMB+AND	<i>Candida albicans</i> (n=14)	Checkerboard/flow-citometry	6*/7*	-	5*/5*	3/2	32
	<i>C. glabrata</i> (n=8)		3*/2*	-	5*/6*	-	
	<i>C. guilliermondii</i> (n=1)		-	-	1*/1*	-	
	<i>C. krusei</i> (n=2)		1*/-	-	1*/2*	-/-	
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)		1*/1*	-	-/-	-/-	
	<i>C. parapsilosis</i> (n=9)		6*/6*	-	3*/3*	-/-	
	<i>C. tropicalis</i> (n=4)		2*/3*	-	2*/1*	-/-	
AND+ITZ	<i>A. flavus</i> (n=8)		8*	-	-	-	90
	<i>A. fumigatus</i> (n=8)		8*	-	-	-	
	<i>A. niger</i> (n=5)		-	-	4*	1*	
	<i>A. terreus</i> (n=5)		2*	-	3*	-	
	<i>F. oxysporum</i> (n=2)		-	-	2*	-	
	<i>F. solani</i> (n=5)		-	-	5*	-	
AND-VRZ	<i>A. flavus</i> (n=8)		7*	-	1*	-	
	<i>A. fumigatus</i> (n=8)		8*	-	-	-	
	<i>A. niger</i> (n=5)		-	-	5*	-	
	<i>A. terreus</i> (n=5)		3*	-	2*	-	
	<i>F. oxysporum</i> (n=2)		-	-	2*	-	
	<i>F. solani</i> (n=5)		-	-	5*	-	
AND-AMB	<i>A. flavus</i> (n=8)		-	-	5*	3*	
	<i>A. fumigatus</i> (n=8)		5*	-	3*	-	
	<i>A. niger</i> (n=5)		-	-	5*	-	
	<i>A. terreus</i> (n=5)		-	-	5*	2*	
	<i>F. oxysporum</i> (n=2)		-	-	2*	-	
	<i>F. solani</i> (n=5)		-	-	5*	-	

Table 1		Interaction mode of double and triple antifungal drug combinations against pathogenic fungi (cont.)					
FNZ+MCF	<i>C. albicans</i> (n=15)	Checkerboard (CMI-2)	33	-	67	-	92
	<i>C. dubliniensis</i> (n=20)		-	-	100	-	
	<i>C. glabrata</i> (n=15)		7	-	93	-	
	<i>C. krusei</i> (n=20)		-	-	100	-	
	<i>C. lusitaniae</i> (n=10)		-	-	100	-	
	<i>C. parapsilosis</i> (n=10)		-	-	100	-	
	<i>C. tropicalis</i> (n=15)		26	-	74	-	
ITZ+MCF	<i>C. parapsilosis</i> (n=25)	Checkerboard (CMI-2)	12	-	88	-	113
	<i>C. albicans</i> (n=20)		50	-	50	-	
	<i>C. dubliniensis</i> (n=20)		15	-	85	-	
	<i>C. krusei</i> (n=20)		15	-	85	-	
	<i>C. tropicalis</i> (n=10)		20	-	80	-	
	<i>C. lusitaniae</i> (n=10)		20	-	80	-	
AND+FNZ	<i>Candida albicans</i> (n=16)	Checkerboard/flow-citometry	10*/10*	-	6*76*	-/-	32
	<i>C. glabrata</i> (n=9)		2*/4*	-	7*/5*	-/-	
	<i>C. krusei</i> (n=1)		1*/1*	-	-/-	-/-	
	<i>C. parapsilosis</i> (n=7)		4*/6*	-	2*/-	1*/1*	
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)		2*/2*	-	1*/1*	-/-	
AMB-MCF	<i>Cryptococcus neoformans</i> (n=10)	Checkerboard	7*	-	3*	-	88
	<i>Cryptococcus gattii</i> (n=10)		8*	-	2*	-	
	<i>Cryptococcus albidus</i> (n=10)		5*	-	5*	-	
	<i>Cryptococcus laurentii</i> (n=7)		6*	-	1*	-	
FNZ-MCF	<i>Cryptococcus neoformans</i> (n=10)	Checkerboard	3*	-	7*	-	88
	<i>Cryptococcus gattii</i> (n=10)		2*	-	8*	-	
	<i>Cryptococcus albidus</i> (n=10)		4*	-	6*	-	
	<i>Cryptococcus laurentii</i> (n=7)		3*	-	4*	-	
ITZ-MCF	<i>Cryptococcus albidus</i> (n=10)	Checkerboard	3*	-	7*	-	88
	<i>Cryptococcus laurentii</i> (n=7)		3*	-	4*	-	
	<i>Cryptococcus albidus</i> (n=10)	Checkerboard	5*	-	5*	-	
	<i>Cryptococcus laurentii</i> (n=7)		3*	-	4*	-	
PSZ-CAS	<i>C. glabrata</i> (n=119)	Checkerboard	18	-	82	-	74

Table 1		Interaction mode of double and triple antifungal drug combinations against pathogenic fungi (cont.)					
TRB-FNZ	<i>C. glabrata</i> (n=14)	Checkerboard	33.3	66.6	-	-	34
TRB-ITZ			37.5	62.5	-	-	
TRB-VRZ			58	42	-	-	
TRB-PSZ			25	-	75	-	
TRB-ITZ	<i>Pythium insidiosum</i> (n=30)	Checkerboard	5	-	25	-	102
TRB-VRZ			5	-	25	-	
TRB-FNZ	<i>C. albicans</i> (n=5)	Checkerboard	80	-	10	-	27
	<i>C. glabrata</i> (n=5)		80	-	20	-	
	<i>C. tropicalis</i> (n=5)		80	-	20	-	
	<i>C. krusei</i> (n=5)		-	-	100	-	
TRB-VRZ	<i>C. albicans</i> (n=5)	Checkerboard	80	-	20	-	27
	<i>C. glabrata</i> (n=5)		80	-	20	-	
	<i>C. tropicalis</i> (n=5)		80	-	20	-	
	<i>C. krusei</i> (n=5)		20	-	80	-	
TRB-ITZ	<i>S. schenkii</i> (n=8) yeast-like phase ITZ-resistant	Checkerboard	-	50	50	-	101
	<i>S. schenkii</i> (n=8) miceliar phase ITZ-resistant		25	50	50	-	
	<i>S. schenkii</i> (n=8) yeast-like phase ITZ-susceptible		-	25	75	-	
	<i>S. schenkii</i> (n=8) miceliar phase ITZ-susceptible		25	-	75	-	
CAS-FC	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Checkerboard	62	38	-	-	38
VRZ-FC	+		-	7	-	93	
CAS-AMB	<i>A. terreus</i> (n=16)		-	100	-	-	
CAS-VRZ			-	100			
CAS-AMB-FC			100	-	-	-	
CAS-VRZ-FC			67	33	-	50	

AMB: amphotericin B; FC: flucytosine; FNZ: fluconazole; ITZ: itraconazole; MFC: micafungin; PSZ: posaconazole; VRZ: voriconazole; RVZ, ravuconazole; ABZ: albaconazole; CAS: caspofungin; TRB: terbinafine; AND: anidulafungin

**Table 2** Variation of MIC values of single antifungal drugs and combined (mg/L)

Combination	Pathogen	gMIC single drugs	gMIC combination	Method	Reference
FC+FNZ	<i>Cryptococcus neoformans</i> (n=31)	3.4 / 3.2	0.44 / 1.02	Checkerboard	
FC+VRZ	<i>Candida albicans</i> (n=20)	0.03 / 0.2	0.02 / 0.02	Checkerboard	12
TRB+VRZ		9.8 / 0.2	1.2 / 0.05		
AMB+VRZ		1.5 / 0.2	0.39 / 0.08		
AMB+FNZ	<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.69 / 4.19	0.066 / 1.65	Checkerboard	66
AMB+ITZ		0.69 / 0.41	0.1 / 0.17		
AMB+PSZ		0.69 / 0.45	0.15 / 0.11		
AMB+MCF	<i>Candida kusei</i> (n=35)	2.11 / 0.96	0.81 / 0.15	Checkerboard (MIC-0)	87
	<i>C. albicans</i> (n=35)	0.73 / 0.31	0.36 / 0.08		
	<i>C. parapsilosis</i> (n=15)	2 / 14.94	0.67 / 1.15		
	<i>C. tropicalis</i> (n=15)	1.66 / 1.44	0.49 / 0.12		
	<i>C. dubliniensis</i> (n=20)	0.41 / 1.46	0.14 / 0.29		
	<i>C. glabrata</i> (n=15)	0.75 / 0.27	0.31 / 0.11		
	<i>C. lusitaniae</i> (n=10)	0.44 / 1.18	0.24 / 0.60		
AMB+MCF	<i>Candida kusei</i> (n=35)	1.25 / 0.65	0.49 / 0.10	Checkerboard (MIC-2)	87
	<i>C. albicans</i> (n=35)	0.7 / 0.23	0.16 / 0.04		
	<i>C. parapsilosis</i> (n=15)	0.74 / 9.28	0.22 / 0.16		
	<i>C. tropicalis</i> (n=15)	0.87 / 0.47	0.17 / 0.06		
	<i>C. dubliniensis</i> (n=20)	0.14 / 0.32	0.08 / 0.07		
	<i>C. glabrata</i> (n=15)	0.69 / 0.24	0.23 / 0.06		
	<i>C. lusitaniae</i> (n=10)	0.35 / 0.86	0.19 / 0.31		
AMB+MCF	<i>S. apiospermum</i> (n=19)	4.62 / 5.76	1.15 / 1.43	Checkerboard	85
	<i>S. prolificans</i> (n=17)	11.54 / >32	2.66 / 6.23		
FNZ+MCF	<i>C. albicans</i> (n=15)	0.87 / 0.25	0.39 / 0.07	Checkerboard	92
	<i>C. dubliniensis</i> (n=20)	0.27 / 0.38	0.26 / 0.36		
	<i>C. glabrata</i> (n=15)	6.65 / 0.13	2.2 / 0.05		
	<i>C. krusei</i> (n=20)	47.8 / 1.55	8.3 / 0.66		
	<i>C. lusitaniae</i> (n=10)	0.61 / 0.92	0.37 / 0.17		
	<i>C. parapsilosis</i> (n=10)	0.61 / 12.13	0.53 / 6		
	<i>C. tropicalis</i> (n=15)	1.57 / 0.16	0.57 / 0.11		

Table 2		Variation of MIC values of single antifungal drugs and combined (mg/L) (cont.)			
ITZ+MCF	<i>C. parapsilosis</i> (n=25)	0.16 / 6.42	0.1 / 0.36	Checkerboard	113
	<i>C. albicans</i> (n=20)	0.8 / 0.31	0.11 / 0.1		
	<i>C. dubliniensis</i> (n=20)	0.41 / 1.18	0.26 / 0.47		
	<i>C. krusei</i> (n=20)	0.11 / 0.25	0.01 / 0.05		
	<i>C. tropicalis</i> (n=10)	0.36 / 0.28	0.29 / 0.16		
	<i>C. lusitanae</i> (n=10)	0.15 / 0.94	0.06 / 0.31		
TRB+CAS	<i>Pythium insidiosum</i> (n=17)	14.7 / 19.6	0.42 / 5.77		103
TRB+MCZ		14.7 / 13.6	0.81 / 5.77		
TRB+KTZ		14.7 / 23.1	10.2 / 0.66		
TRB+FBZ		14.7 / 59	1.44 / 3.54		
TRB+ITZ	<i>Pythium insidiosum</i> (n=30)	4 / >16	0.56 / 3.17	Checkerboard	102
TRB+VRZ		4 / >16	0.61 / 3.48		
TRB+FNZ	<i>Candida glabrata</i> (n=24)	>8 / ≥64	1.059 / 31.09	Checkerboard	34
TRB+ITZ		>8 / 1.88	0.97 / 0.68		
TRB+VRZ		>8 / 3.77	0.98 / 0.97		
TRB+PSZ		>8 / 1.78	1.56 / 0.68		
TRB+FNZ	<i>C. albicans</i> (n=5)	9.19 / 18.38	0.33 / 0.06		27
	<i>C. glabrata</i> (n=5)	>16 / 24.25	1.51 / 3.48		
	<i>C. tropicalis</i> (n=5)	27.8 / 48.5	0.5 / 1.32		
	<i>C. krusei</i> (n=5)	>16 / 74.51	0.57 / 64		
TRB+VRZ	<i>C. albicans</i> (n=5)	10.55 / 1.54	0.43 / 0.003		
	<i>C. glabrata</i> (n=5)	>16 / 2.64	1.15 / 0.57		
	<i>C. tropicalis</i> (n=5)	>16 / 0.56	3.03 / 0.002		
	<i>C. krusei</i> (n=5)	>16 / 0.57	0.25 / 0.33		
TRB+ITZ	<i>Sporothrix shekii</i> (n=8) fase miceliar Resistente a ITZ	0.21 / 4.76	0.24 / 0.15		101
	<i>Sporothrix shekii</i> (n=8) fase levadura Resistente a ITZ	0.71 / 1.68	0.6 / 0.1		
	<i>Sporothrix shekii</i> (n=8) fase miceliar Sensible a ITZ	0.18 / 2.38	0.25 / 0.5		
	<i>Sporothrix shekii</i> (n=8) fase levadura Sensible a ITZ	0.84 / 0.59	0.21 / 0.21		

**Table 2** Variation of MIC values of single antifungal drugs and combined (mg/L) (cont.)

TRB+VRZ	<i>Fonseca pedrosoi</i> (n=8)	0.25-4.1 / 0.06-0.12	<0.002 / <0.008	70
	<i>Curvularia Clavata</i> (n=1)	2.05 / 0.512	0.008 / 0.016	
	<i>C. senegalensis</i> (n=1)	4.1 / 0.256	0.008 / 0.016	
	<i>C. geniculata</i> (n=1)	4.1 / 0.512	0.004 / 0.004	
	<i>C. lunata</i> (n=4)	0.008-2.05 / 0.06-0.25	<0.008 / 0.016	
	<i>Exophiala jeanselmei</i> (n=6)	1.02 / 0.06-0.51	<0.002 / <0.008	
	<i>Alternaria alternata</i> (n=5)	0.016-4.1 / 0.25-1.02	<0.004 / 0.128	
	<i>Bipolaris</i> spp. (n=2)	1.02 / 0.256	0.008 / <0.016	
	<i>Cladophialophora bantiana</i> (n=1)	8.2 / 2.04	0.008 / 0.016	
	TRB+ITZ	<i>Fonseca pedrosoi</i> (n=8)	0.25-4.1 / 0.25-0.5	
<i>Curvularia Clavata</i> (n=1)		2.05 / 0.25	0.008 / 0.062	
<i>C. senegalensis</i> (n=1)		4.1 / 0.5	0.008 / 0.062	
<i>C. geniculata</i> (n=1)		4.1 / 0.125	0.004 / 0.062	
<i>C. lunata</i> (n=4)		0.008-2.05 / 0.25-8	<0.008 / <0.25	
<i>Exophiala jeanselmei</i> (n=6)		1.02 / 0.25-8	<1 / 0.062	
<i>Alternaria alternata</i> (n=5)		0.016-4.1 / 0.125-1	<0.004 / <0.25	
<i>Bipolaris</i> spp. (n=2)		1.02 / 2	0.008 / 0.062	
<i>Cladophialophora bantiana</i> (n=1)		8.2 / 0.25	0.008 / 0.062	

## REFERENCES

- Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18:4-7
- Carrillo-Muñoz AJ, Pemán J, Gobernado M. Nuevos antifúngicos. *Rev Esp Quimioter* 1999; 12:181-204
- Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Lopez-Ribot JL. Current developments in antifungal agents: present and future. *Cur Med Chem Ant Infect Agents*. 2004; 3:297-32
- Quindós G. Mycoses at dawn of XXI Century. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:1-4
- Alvarez-Lerma F, Palomar M, Leon C, Olaechea P, Cerdá E, Bermejo B et al. Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multicenter study of 1,562 patients. *Med Clin (Barc)* 2003; 12:161-6
- Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25:215-29.
- de Pauw B. Is there a need for new antifungal agents? *Clin. Microbiol. Infect.* 2000; 6 (Suppl 2):23-28
- García-Ruiz JC. Micosis en el paciente hematológico. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:13-16
- Kappe R, Rimek D. Fungal diseases. *Prog Drug Res* 2003; Spec No:13-38
- Kontoyiannis DP, Mantadakis E, Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J Hosp Infect* 2003; 53:243-258
- Nicod LP, Pache JC, Howarth N. Fungal infections in transplant recipients. *Eur Respir J* 2001; 17:133-40
- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3254-59
- Ponton J, Rùchel R, Clemons KV, Coleman DC, Grillo R, Guarro J, et al. Emerging pathogens. *Med Mycol* 2000; 38: (Suppl 1):225-36
- Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17:73-81
- Santamaria-Jáuregui JM, Zubero-Sulibarria Z. Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran eficacia *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:5-8
- Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1692-9
- García-Ruiz JC, López-Soria L, Olazábal I, Amutio E, Arrieta-Aguirre I, Velasco-Benito V, et al. Invasive infections caused

- by *Saprochaete capitata* in patients with haematological malignancies: report of five cases and review of the antifungal therapy. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30:248-55
18. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol*. 2014; 31:42-8
  19. Miranda-Zapico I, Eraso E, Hernández-Almaraz JL, López-Soria LM, Carrillo-Muñoz AJ, Hernández-Molina JM, et al. Prevalence and antifungal susceptibility patterns of new cryptic species inside the species complexes *Candida parapsilosis* and *Candida glabrata* among blood isolates from a Spanish tertiary hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66:2315-22
  20. Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. *Infect. Dis Clin North Am* 2002; 16:935-64
  21. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la infección fúngica invasora de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:39.e1-e15
  22. Cornely OA, Arikian-Akdaglı S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl 3):5-26.
  23. Quindós G, Eraso E, López Soria LM, Ezpeleta G. Enfermedad fúngica invasora: ¿Diagnóstico micológico convencional o molecular? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30: 560-71
  24. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard. Wayne: CLSI documents M27-A3, 2008.
  25. Cuenca-Estrella M, Arendrup MC, Chryssanthou E, Dannaoui E, Lass-Flörl C, Sandven P, et al. Multicentre determination of quality control strains and quality control ranges for antifungal susceptibility testing of yeasts and filamentous fungi using the methods of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST). *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13:1018-2
  26. Barchiesi F, Spreghini E, Maracci M, Fothergill AW, Baldasari I, Rinaldi MG, et al. In vitro activities of voriconazole in combination with three other antifungal agents against *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3317-3322
  27. Cantón E, Pemán J, Gobernado M, Viudes A, Espinel-Ingroff A. Synergistic activities of fluconazole and voriconazole with terbinafine against four *Candida* species determined by checkerboard, time-kill, and Etest methods. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2005; 49:1593-1596
  28. Serena C, Pastor FJ, Gilgado F, Mayayo E, Guarro J. Efficacy of micafungin in combination with other drugs in a murine model of disseminated trichosporonosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:497-502
  29. Te Dorsthorst DT, Verweij PE, Meis JF, Punt NC, Mouton JW. Comparison of fractional inhibitory concentration index with response surface modeling for characterization of in vitro interaction of antifungals against itraconazole-susceptible and resistant *Aspergillus fumigatus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:702-7
  30. Barchiesi F, Spreghini E, Tomassetti S, Giannini D, Scalise G. Caspofungin in combination with amphotericin B against *Candida parapsilosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:841-5
  31. Te Dorsthorst DTA, Verweij PE, Meis JFGM, Punt NC, Mouton JW. In vitro interactions between amphotericin B, itraconazole, and flucytosine against 21 clinical *Aspergillus* isolates determined by two drug interaction models. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2004; 48:2007-2013
  32. Teixeira-Santos R, Rocha R, Moreira-Rosario A, Monteiro-Soares M, Cantón E, Rodríguez AG, et al. Novel method for evaluating in vitro activity of anidulafungin in combination with amphotericin B or azoles. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2748-54
  33. Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3039-41.
  34. Perea S, González G, Fothergill AW, Sutton DA, Rinaldi MG. In vitro activities of terbinafine in combination with fluconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole against clinical isolates of *Candida glabrata* with decreased susceptibility to azoles. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1831-3
  35. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis* 2003; 37 Suppl 3:S188-224
  36. Burnie J, Matthews R. The role of antibodies against hsp90 in the treatment of fungal infections. *Drug News Perspect* 2003; 16:205-10
  37. Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:854-69
  38. Dannaoui E, Lortholary O, Dromer F. In vitro evaluation of double and triple combinations of antifungal drugs against *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus terreus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:970-8
  39. Kirkpatrick WR, Vallor AC, McAtee RK, Ryder NS, Fothergill AW, Rinaldi MG, et al. Combination therapy with terbinafine and amphotericin B in a rabbit model of experimental invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4751-3
  40. Louie A, Kaw P, Banerjee P, Liu W, Chen G, Miller MH. Impact of the order of initiation of fluconazole and amphotericin B in sequential or combination therapy on killing of *Candida albicans* in vitro and in a rabbit model of endocarditis and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:485-94
  41. Zhang L, Yan K, Zhang Y, Huang R, Bian J, Zheng C, et al. High-throughput synergy screening identifies microbial metabolites as combination agents for the treatment of fungal infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104:4606-11

42. Melediatis J, Poumaras S, Roilides E, Walsh TJ. Defining fractional inhibitory concentration index cutoffs for additive interactions based on self-drug additive combinations Monte Carlo simulation analysis, and in vitro-in vivo correlation data for antifungal drugs combinations against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:602-9
43. Marchetti O, Entenza JM, Sanglard D, Bille J, Glauser MP, Moreillon P. Fluconazole plus cyclosporine: a fungicidal combination effective against experimental endocarditis due to *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2932-8
44. Marchetti O, Moreillon P, Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Bille J, et al. Fungicidal synergism of fluconazole and cyclosporine in *Candida albicans* is not dependent on multidrug efflux transporters encoded by the CDR1, CDR2, CaMDR1, and FLU1 genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1565-70
45. Marchetti O, Moreillon P, Glauser MP, Bille J, Sanglard D. Potent synergism of the combination of fluconazole and cyclosporine in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2373-81
46. Cruz MC, Goldstein AL, Blankenship JR, Del Poeta M, Davis D, Cardenas ME, et al. Calcineurin is essential for survival during membrane stress in *Candida albicans*. *EMBO J* 2002; 15:546-59
47. Del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, Perfect JR, Heitman J. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A1, fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:739-46
48. Edlind T, Smith L, Henry K, Katiyar S, Nickels J. Antifungal activity in *Saccharomyces cerevisiae* is modulated by calcium signalling. *Mol Microbiol* 2002; 46:257-68
49. Onyewu C, Blankenship JR, Del Poeta M, Heitman J. Ergosterol biosynthesis inhibitors become fungicidal when combined with calcineurin inhibitors against *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:956-64
50. Pappas PG. Immunotherapy for invasive fungal infections: from bench to bedside. *Drug Resist Updat* 2004; 7:3-10
51. Liu S, Hou Y, Chen X, Gao Y, Li H, Sun S. Combination of fluconazole with non-antifungal agents: A promising approach to cope with resistant *Candida albicans* infections and insight into new antifungal agent discovery. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43:395-402.
52. Da Silva CR, de Andrade Neto JB, Sidrim JJ, Angelo MR, Magalhães HI, Cavalcanti BC, et al. Synergistic effects of amiodarone and fluconazole on *Candida tropicalis* resistant to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:1691-700
53. Khan MS, Ahmad I. Antibiofilm activity of certain phytochemicals and their synergy with fluconazole against *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:618-21.
54. Eliopoulos GM, Moellering RCJ. Antimicrobial combinations. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4th Ed (Lorian V ed). Williams and Wilkins, Baltimore USA pp. 330-336 (1996)
55. Odds FC. Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. *J Antimicrob. Agents* 2003; 52:1
56. Viudes A, Pemán J, Cantón E, López-Ribot JL, Gobernado M. Actividad de las asociaciones de antifúngicos sistémicos. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14:30-9
57. Brun YF, Dennis CG, Greco WR, Bernacki RJ, Pera PJ, Bushey JJ, et al. Modeling the combination of Amphotericin B, Micafungin, and Nisikantoin Z against *Aspergillus fumigatus* in vitro using a novel response surface paradigm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1804-12
58. Meletiadiis J, Stergiopoulou T, O'shaughnessy EM, Peter J, Walsh TJ. Concentration dependent synergy and antagonism within a triple antifungal drug combination against *Aspergillus* species: Analysis by a new response surface model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2053-64
59. Lewis RE, Diekema DJ, Messer SA, Pfaller MA, Klepser ME. Comparison of Etest, checkerboard dilution and time-kill studies for the detection of synergy or antagonism between antifungal agents tested against *Candida* species. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:345-351
60. Antoniadou A, Kontoyiannis DP. Status of combination therapy for refractory mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:539-45
61. Marr K. Combination antifungal therapy: where are we now and where are we going? *Oncology (Williston Park)*. 2004; 18(13 Suppl 7):24-9
62. Alves-Santos JR, Ferreira-Gouveia L, Silva-Taylor EL, Resende-Stoianoff MA, Pianetti GA, Costa-César I, et al. Dynamic interaction between fluconazole and amphotericin B against *Cryptococcus gattii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2553-8
63. Sanati H, Ramos CF, Bayer AS, Ghannoum MA. Combination therapy with amphotericin B and fluconazole against invasive candidiasis in neutropenic-mouse and infective-endocarditis rabbit models. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1345-8
64. Vázquez JA, Arganoza MT, Vaishampayan JK, Akins RA. In vitro interaction between amphotericin B and azoles in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40:2511-2516
65. Meletiadiis J, Petraitis V, Petraitiene R, Lin P, Stergiopoulou T, Kelaher AM, et al. Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlation. *J Infect Dis* 2006; 194:1008-18
66. Barchiesi F, Schimizzi AM, Najvar LK, Bocanegra R, Caselli F, di Cesare S, et al. Interactions of posaconazole and fluconazole against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2001; 45:1355-9
67. Lewis R, Prince RA, Chi J, Kontoyiannis DP. Itraconazole preexposure attenuates the efficacy of subsequent amphotericin B therapy in a murine model of acute invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:3208-14
68. Barchiesi F, Schimizzi AM, Caselli F, Novell A, Fallani S, Giannini D, et al. Interactions between triazoles and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2435-41

69. Sein T, Schaufele RL, Bacher J, Walsh TJ. Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlation. *J Infect Dis* 2006; 194:1008-18
70. Biancalana FS, Lyra L, Moretti ML, Schreiber AZ. Susceptibility testing of terbinafine alone and in combination with amphotericin B, itraconazole, or voriconazole against conidia and hyphae of dematiaceous molds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71:378-85
71. George D, Kordick D, Minitier P, Patterson TF, Andriole VT. Combination therapy in experimental invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 1993; 168:692-8
72. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Drug-drug interaction of antifungal drugs. *Yakugaku Zasshi* 2005; 125:795-805
73. Yu DT, Peterson JF, Seger DL, Gerth WC, Bates DW. Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:755-67
74. Oliveira RE, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF, Redding SW. In Vitro Interaction of Posaconazole and Caspofungin against Clinical Isolates of *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3544-5
75. Scheid LA, Nunes Mario DA, Kubiça TF, Santurio JM, Alves SH. In vitro activities of antifungal agents alone and in combination against fluconazole-susceptible and -resistant strains of *Candida dubliniensis*. *The Brazilian J Infect Dis* 2012; 16:78-81
76. Sandoval-Denis M, Pastor FJ, Capilla J, Guarro J. Efficacy of amphotericin B at suboptimal dose combined with voriconazole in a murine infection by *Aspergillus fumigatus* with poor in vivo response to the azole. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4540-2
77. Chandrasekar PH, Cutright JL, Manuvathu EK. Efficacy of voriconazole plus amphotericin B or micafungin in a guinea-pig model of invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:925-8
78. Ortoneda M, Capilla J, Pastor FJ, Pujol I, Guarro J. In vitro interactions of licensed and novel antifungal drugs against *Fusarium* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48:69-71
79. Rodríguez MM, Serena C, Mariné M, Pastor FJ, Guarro J. Posaconazole combined with amphotericin B, an effective therapy for a murine disseminated infection caused by *Rhizopus oryzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3786-8
80. Hage CA, Connolly P, Horan D, Durkin M, Smedema M, Zarnowski R, et al. Investigation of the efficacy of micafungin in the treatment of histoplasmosis using two North American strains of *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4447-5
81. Hong-Nguyen M, Barchiesi F, McGough DA, Yu VL, Rinaldi MG. In vitro evaluation of combination of fluconazole and flucytosine against *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1691-5
82. Duggineni S, Srivastava G, Kundu B, Kumar M, Chaturvedi AK, Shukla PK. A novel dodecapeptide from a combinatorial synthetic library exhibits potent antifungal activity and synergy with standard antimycotic agents. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:73-8
83. Barchiesi F, Spreghini E, Maracci M, Fothergill AW, Baldasari I, Rinaldi MG, et al. In vitro activities of voriconazole in combination with three other antifungal agents against *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3317-22
84. Flückiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imbof A, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly* 2006; 138:447-8
85. Yustes C, Guarro J. In vitro synergistic interaction between amphotericin B and micafungin against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3498-500
86. Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A, Alcázar-Fuoli L, Berdal-Martínez L, Gómez-López A, Buitrago MJ, et al. In vitro activities of 35 double combinations of antifungal agents against *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2008; 52:1136-9
87. Serena C, Mariné M, Quindós G, Carrillo AJ, Cano JF, Pastor FJ, et al. In vitro interactions of micafungin with amphotericin B against clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1529-32
88. Serena C, Fernandez-Torres B, Pastor FJ, Trilles L, Lazera Mdos S, Nolard N, et al. In vitro interactions of micafungin with other antifungal drugs against clinical isolates of four species of *Cryptococcus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2994-6
89. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Buitrago MJ, Mellado E, Garcia-Effron G, Rodriguez-Tudela JL. In vitro activities of 10 combinations of antifungal agents against the multiresistant pathogen *Scopulariopsis brevicaulis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2248-50
90. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH, et al. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3572-4
91. Correa Biancalana FS, Lyra L, Schreiber AZ. In vitro evaluation of the type of interaction obtained by the combination of terbinafine and itraconazole, voriconazole or amphotericin B against dematiaceous molds. *Antimicrobial Agents Chemother* 2011; 55:4485-7
92. Rodríguez MM, Ruiz M, Pastor FJ, Quindós G, Carrillo A, Guarro J. In vitro interaction of micafungin and fluconazole against *Candida*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:188-90
93. Serena C, Rodríguez MM, Mariné M, Pastor FJ, Guarro J. Micafungin combined with fluconazole, an effective therapy for murine blastoschizomycosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:877-9
94. Ruiz-Cendoya M, Rodríguez MM, Mariné M, Pastor FJ, Guarro J. In vitro interactions of itraconazole and micafungin against clinically important filamentous fungi. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:418-20
95. Planche V, Ducroz S, Alanio A, Bougnoux ME, Lortholary O, Danaouil E. In vitro combination of anidulafungin and voriconazole

- zole against intrinsically azole-susceptible and -resistant *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4500-3
96. Baddley JW, Pappas PG. Antifungal combination therapy: clinical potential. *Drugs* 2005; 65:1461-80
97. Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of micafungin alone or in combination against experimental pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2006; 44:69-7
98. Calvo E, Pastor FJ, Salas V, Mayayo E, Guarro J. Combined therapy of voriconazole and anidulafungin in murine infections by *Aspergillus flavus*. *Mycopathol* 2012; 173:251-7
99. Mosquera J, Sharp A, Moore CB, Warn PA, Denning DW. In vitro interaction of terbinafine with itraconazole, fluconazole, amphotericin B and 5-flucytosine against *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:189-94
100. Ortoneda M, Capilla J, Pastor FJ, Pujol I, Yustes C, Serena C, et al. Antimicrob. In vitro interactions of approved and novel drugs against *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2727-9
101. Zhang X, Huang H, Feng P, Zhang J, Zhong Y, Xue R, et al. In vitro activity of itraconazole in combination with terbinafine against clinical strains of itraconazole-insensitive *Sporothrix schenckii*. *Eur J Dermatol* 2011; 21:573-57
102. Argenta JS, Santuorio JM, Alves SH, Pereira DIB, Cavalheiro AS, Spanemberg A, et al. In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and terbinafine alone or in combination against *Pythium insidiosum* form Brazil. *Antimicrobial Agents Chemother* 2008; 52:767-9
103. Cavalheiro A, Maboni G, Azevedo MI, Argenta JS, Pereira DIB, Spader TB, et al. In vitro activity of terbinafine combined with caspofungin and azoles against *Pythium insidiosum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2136-8
104. O'Shaughnessy EM, Meletiadis J, Stergiopoulou T, Demchok JP, Walsh TJ. Antifungal interactions within the triple combination of amphotericin B, caspofungin and voriconazole against *Aspergillus* species. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1168-76
105. Baltch AL, Bopp LH, Smith RP, Ritz WJ, Carlyn CJ, Michelsen PB. Effects of voriconazole, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon gamma on intracellular fluconazole-resistant *Candida glabrata* and *Candida krusei* in human monocyte-derived macrophages. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:299-04
106. Burnie J, Matthews R. Genetically recombinant antibodies: new therapeutics against candidiasis. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4:233-41
107. Casadevall A, Pirofski LA. Adjunctive immune therapy for fungal infections. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1048-56
108. Farmaki E, Roilides E. Immunotherapy in patients with systemic mycoses: a promising adjunct. *BioDrugs* 2001; 15:207-14
109. Herbrecht R, Fohrer C, Nivoix Y. Mycograb for the treatment of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1083
110. Kullberg BJ, de Pauw BE. Therapy of invasive fungal infections. *Neth J Med* 1999; 55:118-27
111. Kullberg BJ, Oude Lashof AM, Netea MG. Design of efficacy trials of cytokines in combination with antifungal drugs. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 Suppl 4:S218-S23
112. Mariné M, Serena C, Pastor FJ, Guarro J. Combined antifungal therapy in a murine infection by *Candida glabrata*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1295-8
113. Mariné M, Serena C, Pastor J, Quindós G, Carrillo AJ, Guarro J. In vitro activity of micafungin combined with itraconazole against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:463-5
114. Matthews RC, Burnie J. Antifungal antibodies: a new approach to the treatment of systemic candidiasis. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:472-6
115. Matthews RC, Burnie JP. Recombinant antibodies: a natural partner in combinatorial antifungal therapy. *Vaccine* 2004; 22:865-71
116. Matthews RC, Burnie JP. Human recombinant antibody to HSP90: a natural partner in combination therapy. *Curr Mol Med* 2005; 5:403-11
117. Matthews RC, Rigg G, Hodgetts S, Carter T, Chapman C, Gregory C, et al. Preclinical assessment of the efficacy of mycograb, a human recombinant antibody against fungal HSP90. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2208-16
118. Pacht J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, van der Hoven B, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1404-13
119. Roilides E, Lyman CA, Panagopoulou P, Chanock S. Immunomodulation of invasive fungal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:193-219
120. Roilides E, Walsh T. Recombinant cytokines in augmentation and immunomodulation of host defenses against *Candida* spp. *Med Mycol* 2004; 42:1-13
121. Rowlands HE, Morris K, Graham C. Human recombinant antibody against *Candida*. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:959-60
122. Gil-Lamaignere C, Roilides E, Mosquera J, Maloukou A, Walsh TJ. Antifungal triazoles and polymorphonuclear leukocytes synergize to cause increased hyphal damage to *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2234-7
123. Stergiopoulou T, Meletiadis J, Sein T, Papaioannidou P, Walsh TJ, Roilides E. Synergistic interaction of the triple combination of amphotericin B, ciprofloxacin, and polymorphonuclear neutrophils against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5923-9
124. Nooney L, Matthews RC, Burnie JP. Evaluation of Mycograb, amphotericin B, caspofungin, and fluconazole in combination against *Cryptococcus neoformans* by checkerboard and time-kill methodologies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:19-29

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

**DIFICLIR™**

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



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

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

1. DIFICLIR™ EMA Public Assessment Report 2011.

 **astellas**  
Leading Light for Life

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



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de fidaxomicina.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

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

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

#### Población pediátrica

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Forma de administración

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

### 4.3 Contraindicaciones

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

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Efecto de fidaxomicina sobre otros transportadores

Fidaxomicina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de rosuvastatina, un sustrato de los transportadores OATP2B1 y BCRP. La administración concomitante en personas sanas de 200 mg de fidaxomicina dos veces al día, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, no tuvo un efecto sobre el  $AUC_{0-24}$  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](http://www.notificaRAM.es).

#### 4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis aguda.

### 5. DATOS FARMACÉUTICOS

#### 5.1 Lista de excipientes

##### Núcleo de los comprimidos:

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

##### Recubrimiento:

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

#### 5.2 Incompatibilidades

No procede.

#### 5.3 Periodo de validez

3 años.

#### 5.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### 5.5 Naturaleza y contenido del envase

Fascos 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.

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### 5.6 Precauciones especiales de eliminación

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

### 6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

EU/1/11/733/001-004

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

05/12/2011

### 9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2014

### 10. PRESENTACIONES Y PRECIO

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

María Morante<sup>1</sup>  
Carmen Matoses-Chirivella<sup>1</sup>  
Francisco José Rodríguez-Lucena<sup>1</sup>  
José Manuel del Moral<sup>1</sup>  
Montserrat Ruiz-García<sup>2</sup>  
Andrés Navarro-Ruiz<sup>1</sup>

# Actuación farmacéutica en el control de la duración del tratamiento con antimicrobianos en el ámbito hospitalario

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

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

## RESUMEN

**Objetivo.** Estimar el grado de aceptación de la actuación farmacéutica en el control de la duración del tratamiento antimicrobiano. Valorar su impacto en la optimización del uso de antibióticos.

**Método.** Estudio prospectivo observacional realizado durante dos años en un Hospital General Universitario. Se efectuó un seguimiento de pacientes adultos no críticos con tratamiento antibiótico. Cuando la duración del tratamiento no se adecuó a unos criterios establecidos por antibiótico y patología, se realizó una comunicación con el médico, en la que se recomendó valorar la necesidad de continuar con el tratamiento. Se registró la aceptación de la intervención y se analizó el impacto, mediante el consumo en antimicrobianos e incidencia de *Clostridium difficile*.

**Resultados.** En 122 pacientes se realizó una actuación farmacéutica por tratamiento antibiótico prolongado. Los antibióticos más prevalentes fueron  $\beta$ -lactámicos, concretamente el meropenem. La vía de administración intravenosa fue más frecuente. En 77 casos se decidió recomendar la suspensión del tratamiento, se llevó a cabo una intervención prospectiva de forma oral en el 70,15% y el resto escrita. La aceptación fue del 65,95% y del 65,00%, respectivamente. Durante el periodo de estudio, las DDD disminuyeron un 8,89% y el gasto en antimicrobianos un 40,12%. La incidencia de *C. difficile* se mantuvo estable.

**Conclusiones.** En un entorno hospitalario, un programa de asesoramiento farmacéutico sobre la duración del tratamiento antimicrobiano tiene buena aceptación por parte del prescriptor, aunque mejorable. La vía de información no afecta al grado de aceptación. Este tipo de actuaciones podría implicar una reducción del consumo antimicrobiano.

**Palabras clave:** antibióticos, PROA, duración tratamiento, intervención farmacéutica, *Clostridium difficile*.

Correspondencia:  
María Morante Hernández  
Servicio de Farmacia  
Hospital General Universitario de Elche  
Camino de la Almazara, s/n, 03203, Elche (Alicante).  
Tfno: 966616277  
E-mail: maria.morante@uv.es

## Pharmaceutical intervention in duration of antimicrobial treatment at hospital ambit

### ABSTRACT

**Objective.** To estimate the acceptance of the pharmaceutical intervention in controlling duration of antimicrobial therapy and to evaluate their impact on optimizing the treatment.

**Methods.** Prospective observational study for two years in a General University Hospital. For the patients record, we followed non critical adult patients with antibiotic treatment. When the duration of antimicrobial treatment not complied with established criteria for each antibiotic and pathology, there was a communication with the physician, at which is recommended to assess the need for continue treatment. The acceptance of pharmaceutical intervention was collected and afterwards we analyzed the impact of this work by antimicrobial consumption and incidence of *Clostridium difficile*.

**Results.** In 122 patients the pharmacist made a pharmaceutical intervention due to prolonged antibiotic treatment. The most prevalent antibiotics were  $\beta$ -lactams, specifically meropenem. The intravenous administration was more frequent. In 77 cases it was decided to recommend the suspension of treatment, we conducted an orally prospective intervention at 70.15 % and the rest of interventions were written. Acceptance was 65.95 % and 65.00%, respectively. During the study period, the DDD of the antimicrobials decreased by 8.89% and expenditure on antimicrobials one 40.12%. The incidence of *C. difficile* was stable.

**Conclusions.** In a hospital, a pharmaceutical counselling program on the duration of antimicrobial therapy is well accepted by the prescriber physician, but it must be improved. The route of information does not affect the degree of acceptance. These actions could involve a reduction of antimicrobial consumption.

**Keywords:** antibiotic, PROA, duration treatment, pharmaceutical intervention, *Clostridium difficile*.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas y su tratamiento son un motivo de constante y creciente preocupación en materia de política sanitaria debido a la conocida morbilidad, mortalidad y coste que ocasionan<sup>1,2</sup>. En este sentido, España se encuentra entre los países de la Unión Europea con mayor consumo de antibióticos, y su empleo es claramente mejorable<sup>3,4</sup>. Se estima que entre el 30-50% de los tratamientos antibióticos desarrollados en el medio hospitalario son subóptimos e incluso inadecuados<sup>5-7</sup>. Las razones que influyen en esta cifra elevada son numerosas: en primer lugar la variabilidad en la resistencia de los microorganismos entre hospitales, en función de la epidemiología microbiológica local. En segundo lugar, los antimicrobianos son fármacos transversales prescritos por médicos de todas las especialidades y su manejo clínico requiere de una formación específica y actualizada. Por otro lado, el uso de estos fármacos provoca una falsa seguridad en el médico prescriptor que conduce a terapias inadecuadas, como prolongaciones innecesarias de los tratamientos o espectros de cobertura redundantes y/o desproporcionados<sup>8</sup>. Finalmente, existen limitaciones prácticas como son el tiempo de procesamiento de muestras microbiológicas o los retrasos que se producen entre la prescripción y la administración<sup>9</sup>.

A diferencia de lo que ocurre con otros grupos terapéuticos, el empleo inadecuado de antibióticos tiene o puede tener relevancia para otros pacientes diferentes de los que estamos tratando, dado que pueden contribuir a la aparición y diseminación de resistencias<sup>10</sup>. En este sentido, las perspectivas comienzan a ser alarmantes, pues se han empezado a detectar bacterias panresistentes y no existen indicios de disponer de nuevos antibióticos frente a estos patógenos en los próximos años<sup>11,12</sup>.

Recientemente se han publicado los datos de una encuesta nacional dirigida a miembros de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en la que apenas el 40% de los 78 hospitales encuestados realizaban algún tipo de medida programada dirigida a la mejora de la utilización de antibióticos<sup>13</sup>, lo que plantea nuevamente la necesidad de desarrollar acciones específicas que contribuyan a la optimización del uso de antimicrobianos.

La puesta en práctica de estas medidas de mejora se lleva a cabo mediante los denominados *programas de optimización del uso de antibióticos en hospitales* (PROA) (en la literatura anglosajona suele emplearse el término *antimicrobial stewardship*<sup>14</sup>) que están orientados a mejorar los resultados clínicos de los pacientes, minimizar los efectos adversos de los antimicrobianos, incluyendo las resistencias, y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces<sup>9</sup>.

Dentro de estos programas se incluyen múltiples acciones o estrategias que pueden clasificarse en tres grandes grupos: *educativas*, encaminadas a mejorar la formación de los prescriptores; *restrictivas*, que pretenden reducir la prescripción de determinados antimicrobianos, bien para reducir el riesgo de generar rápidamente resistencias, bien por coste o toxicidad;

y *optimizadoras*, también llamadas no impositivas o de ayuda a la prescripción, encaminadas a optimizar el empleo de estos fármacos, es decir, obtener el máximo partido con los mínimos inconvenientes. En este sentido, en los últimos años ha surgido un gran interés por introducir estas actividades optimizadoras mediante técnicas de asesoría (*audit*) prospectiva y *feedback* al prescriptor, por su mejor aceptación y su potencial eficacia a largo plazo. En esta técnica el prescriptor pauta sin restricción; posteriormente, se realiza una evaluación de la prescripción y se elaboran unas recomendaciones específicas al respecto, sin que éstas impliquen una acción restrictiva o impositiva. Deben realizarse en tiempo real y tienen la ventaja de poder actuar sobre la prescripción de antimicrobianos de uso común, evita limitar la autonomía del prescriptor, lo que incrementa el dialogo productivo "educacional", ya que se realizan recomendaciones, no imposiciones, y evita un retraso potencial en el inicio de la terapia ya que el antimicrobiano ya está pautado<sup>15</sup>.

Una de las recomendaciones encontrada en estas técnicas de asesoría es el control de la duración del tratamiento antibiótico. Es una estrategia que ha adquirido gran interés, dado que ofrece margen para optimizar el tratamiento, y puede aportar ventajas como limitar el desarrollo de resistencias, mejorar la seguridad del paciente y reducir costes innecesarios<sup>9,15</sup>. Algunos autores también describen un descenso en la incidencia de *Clostridium difficile* con la aplicación de este tipo de técnicas<sup>16,17</sup>.

No existe un consenso claro acerca de la duración del tratamiento, si bien las recomendaciones apuntan que no se debe establecer una duración para una determinada patología, sino individualizarla en función del paciente. En cualquier caso y de forma muy general, en la bibliografía se recomienda suspender tras 48-72h de desaparecer los síntomas de infección (fiebre, leucocitosis, inestabilidad hemodinámica...) y no son recomendables tratamientos de más de dos semanas (10-14 días); llegada esta fecha se debe valorar la situación clínica y la necesidad de continuar con el tratamiento<sup>19</sup>.

Desde el Servicio de Farmacia mediante una técnica no impositiva de asesoría (*audit*) prospectiva y *feed-back* con el prescriptor en tiempo real, hemos llevado a cabo una estrategia optimizadora dentro de la política de antibióticos dirigida a controlar la duración del tratamiento antibiótico.

El objetivo en este trabajo es estimar el grado de aceptación de la actuación farmacéutica en el control de la duración del tratamiento antimicrobiano, así como valorar el impacto de la misma en el consumo de antibióticos y en la incidencia de infección por *C. difficile*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo observacional realizado en un Hospital General Universitario, durante el periodo comprendido entre septiembre de 2008 y agosto de 2010. En el año 2008, cuando se inició el estudio, el centro disponía de 468 camas, atendía a una población de 298.561 habitantes y presentó 22.390 ingresos ese año.

<b>Tabla 1</b>		<b>Duración alarmante en el tratamiento antimicrobiano</b>	
<b>Fármaco*</b>	<b>Duración alarmante (días)</b>		
<b>Aminoglucósidos</b>			
Gentamicina	10		
Tobramicina	10		
<b>Antifúngicos</b>			
Fluconazol	10		
Itraconazol	10		
<b>β-Lactámicos: Penicilinas</b>			
Amoxicilina-clavulánico	14		
Amoxicilina	10		
Ampicilina	10		
Cloxacilina	10		
<b>β-Lactámicos: Cefalosporinas</b>			
1º G: Cefazolina	10		
2º G: Cefuroxima	10		
3º G: Cefotaxima	10		
3º G: Ceftazidima	10		
3º G: Ceftriaxona	10		
4º G: Cefepima	10		
<b>β-Lactámicos: Carbapenemes</b>			
Ertapenem	10		
Imipenem	10		
Meropenem	10		
<b>Glicopéptidos</b>			
Teicoplanina	14		
Vancomicina	10		
<b>Lincosamidas</b>			
Clindamicina	10		
<b>Macrólidos</b>			
Azitromicina	3		
<b>Metronidazol</b>			
Metronidazol	10		
<b>Fluoroquinolonas</b>			
Ciprofloxacino	14		
Levofloxacino	14		
<b>Cotrimoxazol</b>			
Cotrimoxazol	20		
<b>Fosfomicina</b>			
Fosfomicina	10		

\*Se estableció un periodo alerta de tratamiento para todos los antimicrobianos dispensados a través del área de Dosis Unitaria. En la tabla se muestran únicamente aquellos que se han presentado en los casos estudiados (ver resultados).

El Servicio de Farmacia cuenta con un Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria (SDMDU), desde donde se obtenía semanalmente un listado de los pacientes ingresados en el Hospital que estuvieran recibiendo terapia antimicrobiana cuya duración de tratamiento excediese a la establecida para ese antibiótico. En la tabla 1 se muestran los días de tratamientos considerados como duración alarmante para

cada antibiótico; estos datos fueron consensuados en la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos y ratificados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. No se incluyeron aquellos pacientes ingresados en las unidades de hospitalización sin SDMDU: Urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Corta Estancia, Anestesiología/Reanimación y Neonatología. A su vez, se consideraron objeto de estudio, y por tanto se incluyeron entre los fármacos antimicrobianos, los antifúngicos que no son de uso restringido en nuestro hospital.

Del listado semanal obtenido, se excluyeron los pacientes con patologías específicas que requiriesen una duración de tratamiento antibiótico superior a la habitual, tales como endocarditis o determinadas infecciones de tejidos blandos (pie diabético, neuropatías isquémicas), así como los pacientes con intervención quirúrgica programada en las próximas 48-72 horas.

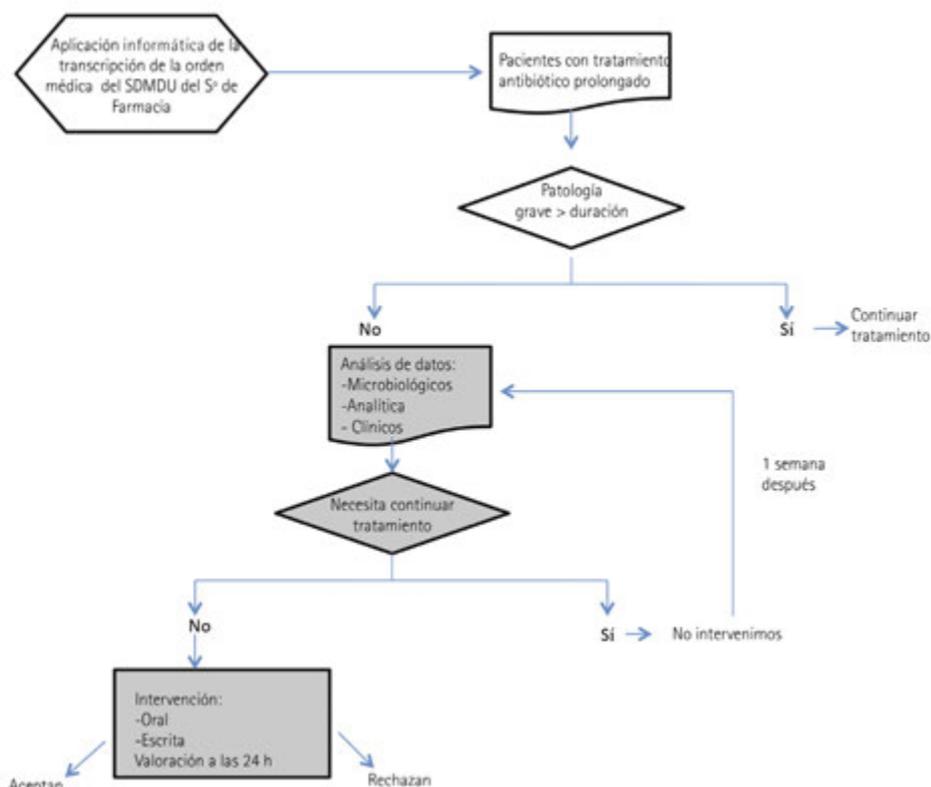
Se estimó un tamaño muestral de 157 pacientes, (proporción estimada de aceptación de la recomendación de suspender el tratamiento antibiótico del 80%<sup>16,17,20</sup>) para un nivel de confianza del 95% y una precisión del 7%, con una proporción estimada de pérdidas del 20%.

Una vez seleccionados los pacientes con tratamiento antibiótico de duración superior a la esperada para su diagnóstico y por tanto susceptibles de intervención, se llevó a cabo la recopilación en cada caso de la siguiente información: evolución clínica del paciente (estado febril o afebril del paciente); tratamiento farmacológico adicional; analítica, principalmente recuento de leucocitos, proteína C reactiva y lactato sérico (no se recogió el valor de procalcitonina por no ser una prueba de rutina en nuestro hospital); y datos microbiológicos como tipo de muestra, si se realizó cultivo, si fue positivo y en caso afirmativo, si el tratamiento fue acorde con el antibiograma.

Analizados los datos se valoró la necesidad de continuar con el tratamiento antibiótico y llevar a cabo una asesoría al médico prescriptor. Si los datos obtenidos aconsejaban continuar con el tratamiento antibiótico, no se llevó a cabo ninguna intervención, pero se volvió a evaluar el caso una semana después si el paciente continuaba con el tratamiento. Si los datos obtenidos aconsejaban no continuar con el tratamiento antibiótico se realizó una intervención oral o escrita en función de la posibilidad de contactar con el médico prescriptor, para valorar la necesidad de continuar con el tratamiento antibiótico. Las intervenciones escritas eran anotadas en la historia clínica del paciente y se registró la aceptación o el rechazo a las 24 horas. En la figura 1 se muestra el algoritmo de trabajo.

Para observar el consumo antibiótico producido previamente y durante el estudio, se realizó una búsqueda en la aplicación informática del Servicio de Farmacia, Farmasyst®, del consumo en las unidades de hospitalización incluidas en el estudio en el periodo 2007-2010.

El Servicio de Microbiología facilitó los datos de incidencia de infección por *C. difficile* de nuestro Departamento de Salud en el periodo que duró el estudio, obtenidos mediante la técnica de *C. diff Quik Chek Complete* (Alere), ELISA de membrana que detecta antígeno (GDH) y toxinas A y B simultáneamente.



**Figura 1** Algoritmo de trabajo.

SDMDU= Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias

Se muestra en fondo blanco las actividades realizadas desde el Servicio de Farmacia y en gris las realizadas en las Unidades de Hospitalización

## RESULTADOS

Durante el periodo que duró el estudio se registraron un total de 165 pacientes cuyo tratamiento antibiótico excedía el periodo establecido. Teniendo en cuenta los criterios de exclusión, fueron descartados un 26% de los casos. Finalmente se analizaron un total de 122 tratamientos antibióticos prolongados. La mediana de días en exceso de tratamiento respecto a los límites establecidos para cada antibiótico fue de 4 días.

Se observó una disminución en el número de casos registrados en el segundo año del estudio ( $17 \pm 8$  casos por cuatrimestre) respecto al primero ( $23 \pm 15$ ). En la figura 2 se muestra el número de intervenciones realizadas mensualmente así como la media móvil con intervalo cuatrimestral, que permite visualizar mejor la tendencia a la baja en el número de casos.

La distribución de los casos por Servicios clínicos se muestra en la tabla 2. Aquellos en los que se produjo mayor número de casos con tratamiento prolongado fueron: Cirugía General y Digestiva, Cirugía Ortopédica, Oncología Médica, Unidad de Hospitalización a Domicilio, Medicina Interna, Neumología y Medicina Digestiva.

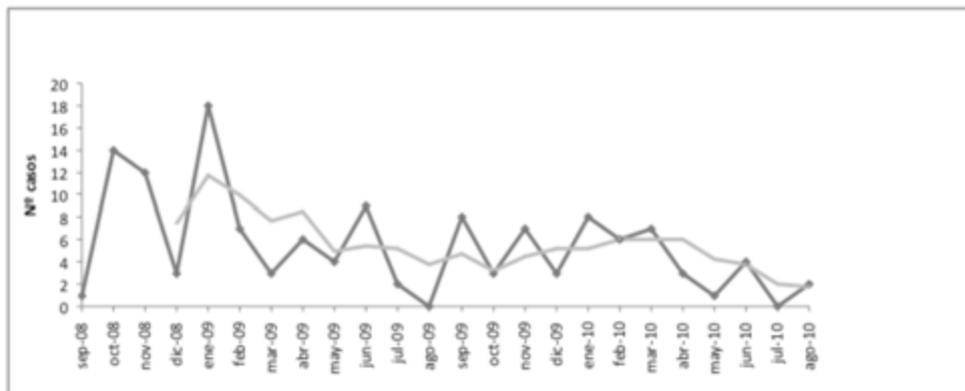
En la tabla 3 se muestra la lista de todos los fármacos cu-

yo tratamiento se prolongó más de lo estipulado, numerando los casos encontrados con cada fármaco, así como la vía de administración utilizada. La familia de antibióticos que se presentó con más frecuencia por exceso de duración de tratamiento fue la de los  $\beta$ -lactámicos y en concreto: meropenem, imipenem, amoxicilina-clavulánico y ceftriaxona. En el caso de estas dos últimas, su presencia coincide con el hecho de que son dos de los antibióticos más prescritos en el hospital; sin embargo, en el 20% de los casos encontrados están implicados los carbapenemes, cifra muy por encima del porcentaje de uso que habitualmente se hace de ellos.

Respecto a la vía de administración, la vía intravenosa fue la más frecuente con 86 casos, 70,50%, frente al 29,50% de la vía oral con 36 casos.

Se solicitó análisis microbiológico en 79 pacientes, 64,75%, poniendo de manifiesto, por tanto, más de un 30% de casos sin ningún tipo de cultivo. En 54 pacientes, el 68,35% de las muestras procesadas, se aisló algún microorganismo. Hubo hasta 10 casos, el 18,52% de los cultivos positivos, en los que el paciente llevaba prescrito un antibiótico al que era resistente el/los microorganismo/s aislado/s.

De los 122 casos, una vez revisadas las historias clínicas,



**Figura 2** Evolución del número de pacientes con tratamiento antibiótico prolongado. Se muestra en gris oscuro el número de casos reclutados cada mes y en gris claro la media móvil para un intervalo cuatrimestral.

analíticas y demás variables ya definidas, se decidió no recomendar la suspensión del tratamiento en 55 casos. De los casos restantes (67) se llevó a cabo una intervención oral en el 70,15% de los casos frente al 29,85% de intervención escrita.

El grado de aceptación de la intervención fue muy similar para ambas vías, alrededor del 65%. En la tabla 4 se muestra el número de intervenciones realizadas en los distintos servicios clínicos, tanto orales como escritas, así como el grado de aceptación de las mismas.

En los casos en los que el médico decidió continuar el tratamiento a pesar de nuestra recomendación, la consulta oral permitió la discusión con el médico del caso y así conocer los motivos de la decisión de no interrumpir el tratamiento antimicrobiano, mientras que a través de la vía escrita no se justificaron las razones de continuar con el mismo.

Se determinó el consumo de los antimicrobianos presentes en los casos estudiados en los Servicios con SDMDU, desde el año 2007, previo al inicio del estudio, hasta el 2010 (tabla 5). Se muestran los datos tanto en DDD/100 estancias como en coste en euros. Durante el periodo estudiado se produjo una evolución variable de las DDD según el fármaco, si bien, la suma global de todas ellas mostró un progresivo descenso, que en el periodo completo fue del 8,89%. Del mismo modo, se observó un descenso en el gasto farmacéutico de este grupo de fármacos del 40,12%.

En la tabla 6 se muestra el número de casos positivos para infección por *C. difficile* detectados en el periodo 2007-2010 en nuestro Departamento de Salud. Los casos se exponen clasificados en dos grupos: los encontrados en Servicios con SDMDU (y por tanto incluidos en nuestro estudio) y en Servicios sin SDMDU. Se muestra además la proporción que suponen estos casos positivos respecto al total de solicitudes de detección de *C. difficile* recibidas en el Servicio de Microbiología. Así mismo, en la figura 3 se muestra la evolución en la proporción de casos positivos, diferenciando los que pertenecen a Servicios con SDMDU y los que no disponen de él. Se observó un incre-

**Tabla 2** Distribución de casos por Servicios Clínicos

Servicio Clínico	Número de casos
Cirugía General y Digestiva	20
Cirugía Ortopédica	15
Oncología Médica	14
Unidad de Hospitalización a Domicilio	13
Medicina Interna	13
Neumología	12
Medicina Digestiva	11
Cardiología	5
Cirugía Vasculat	4
Dermatología	3
Obstetricia y Ginecología	3
Neurología	2
Otorrinolaringología	2
Reumatología	2
Urología	2
Hematología	1
Total	122

En la tabla se muestra, ordenados de mayor a menor número de casos encontrados, los Servicios Clínicos donde se produjeron los tratamientos antibióticos prolongados.

mento en este último grupo, mientras que en los Servicios con SDMDU la proporción de casos positivos respecto al total de solicitudes se mantuvo estable en torno a un 2%.

## DISCUSIÓN

Los antimicrobianos son uno de los medicamentos más utilizados en el hospital, entre el 25 y el 41% de los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos<sup>4</sup>. Para optimizar su uso se puede trabajar, como ya se ha comentado, en estrategias

**Tabla 3** Listado de antibióticos con duración de tratamiento prolongado

Fármaco	Número de casos n (%)	Vía de administración	
		Oral n (%)	Intravenosa n (%)
<b>Aminoglucósidos</b>	<b>2 (1,64)</b>		
Gentamicina	1	0	1
Tobramicina	1	0	1
<b>Antifúngicos</b>	<b>8 (6,56)</b>		
Fluconazol	7	3	4
Itraconazol	1	1	0
<b>β-Lactámicos: Penicilinas</b>	<b>14 (11,48)</b>		
Amoxicilina-clavulánico	10	3	7
Amoxicilina	1	1	0
Ampicilina	1	0	1
Cloxacilina	2	1	1
<b>β-Lactámicos: Cefalosporinas</b>	<b>34 (27,87)</b>		
1º G: Cefazolina	4	0	4
2º G: Cefuroxima (cef-axetilo)	5	4	1
3º G: Cefotaxima	5	0	5
3º G: Ceftazidima	7	0	7
3º G: Ceftriaxona	10	0	10
4º G: Cefepima	3	0	3
<b>β-Lactámicos: Carbapenemes</b>	<b>24 (19,67)</b>		
Ertapenem	1	0	1
Imipenem	10	0	10
Meropenem	13	0	13
<b>Glicopéptidos</b>	<b>9 (7,38)</b>		
Teicoplanina	1	0	1
Vancomicina	8	0	8
<b>Lincosamidas</b>	<b>2 (1,64)</b>		
Clindamicina	2	2	0
<b>Macrólidos</b>	<b>3 (2,46)</b>		
Azitromicina	3	3	0
<b>Metronidazol</b>	<b>5 (4,10)</b>		
Metronidazol	5	3	2
<b>Fluoroquinolonas</b>	<b>15 (12,30)</b>		
Ciprofloxacino	9	5	4
Levofloxacino	6	6	0
<b>Cotrimoxazol</b>	<b>4 (3,28)</b>		
Cotrimoxazol	4	2	2
<b>Fosfomicina</b>	<b>2 (1,64)</b>		
Fosfomicina	2	2	0
<b>TOTAL</b>	<b>122 (100,00)</b>	<b>36 (29,51)</b>	<b>86 (70,49)</b>

En la tabla se muestra para cada antibiótico el número de casos encontrados con duración de tratamiento prolongado, así como la vía de administración empleada.

educativas, restrictivas y no impositivas. Mientras que las restrictivas poseen la ventaja de un resultado a corto plazo y fácilmente medibles<sup>21</sup>, las de tipo no impositivo, como sería la llevada a cabo en este trabajo, son medidas que muestran resultados a largo plazo, y son más difícilmente mesurables, pero poseen la ventaja de tener una mejor aceptación por parte del clínico<sup>22</sup>.

Este tipo de medidas no impositivas requieren un alto grado de liderazgo científico y de ciertas habilidades de relación y convencimiento por parte del equipo que los desarrolla, así como el consenso previo con las unidades hospitalarias implicadas<sup>23</sup>. El resultado de aceptación obtenido en este estudio (65%) se sitúa por debajo de la media de los trabajos publicados, que está en torno a un 80%<sup>16,17,20</sup>; en cierta medida se puede atribuir este dato a la falta de comunicación con los Servicios, ya que la labor fue puesta en marcha por el Servicio de Farmacia con el conocimiento de éstos, pero sin un acuerdo firme con todos los implicados. Este podría ser considerado como punto de mejora en la continuidad de este trabajo.

En relación a la vía de información utilizada para transmitir las recomendaciones al facultativo prescriptor, aunque *a priori* la vía oral se esperaba más efectiva, no se observaron diferencias significativas entre ambas. Quizá la ventaja implícita en la vía oral que es la seguridad de la recepción de la recomendación se enfrenta al hecho de tener que tomar decisiones en el momento de la llamada o del encuentro que no tiene por qué coincidir que el médico esté valorando a ese paciente, mientras que la recomendación escrita dejada en la historia clínica del paciente es leída en el momento de tomar las decisiones del tratamiento del paciente.

Respecto a los beneficios obtenidos con la puesta en marcha de esta actividad, éstos han sido numerosos. Algunos de ellos son directos, como es la detección de duplicidades, debidas generalmente a la nueva prescripción de un antibiótico sin ordenar la retirada del anterior. Esto se produce principalmente en las unidades de hospitalización donde un mismo enfermo es tratado por más de un equipo médico.

A pesar de que la instauración en el menor tiempo posible de un tratamiento antibiótico empírico presenta numerosas ventajas<sup>24</sup>, este procedimiento no se encuentra exento de consecuencias negativas como las halladas en este trabajo. Con la revisión de los casos se puso en evidencia que había un alto porcentaje de pacientes con tratamiento prolongado a los que no se les había solicitado ningún cultivo, y cerca de un 20% de pacientes con cultivos positivos a los que se les había pautado un antibiótico al que era resistente el microorganismo aislado. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de la

valoración posterior de la idoneidad del tratamiento, en base a la disponibilidad de datos microbiológicos y realizar cuantos cambios sean necesarios. Estos hechos también fueron referidos en las recomendaciones que se realizaron.

Respecto a los beneficios indirectos que pueden derivarse de estas actividades optimizadoras son muchos los descritos en la literatura científica, como son: descenso del consumo en

**Tabla 4** Intervenciones orales y escritas distribuidas por Servicios Clínicos.

Servicio Clínico	Intervención Oral		Intervención Escrita		Nº total Intervención
	Nº intervenciones	Aceptadas n (%)	Nº Intervenciones	Aceptadas n (%)	
Cirugía General y Digestiva	8	5 (62,5)	4	1 (25,0)	12
Cirugía Ortopédica	2	2 (100,0)	4	3 (75,0)	6
Oncología Médica	5	2 (40,0)	1	1 (100,0)	6
UHD	8	4 (50,0)	0	0	8
Medicina interna	7	4 (57,1)	2	1 (50,0)	9
Neumología	5	4 (80,0)	3	2 (66,7)	8
Medicina Digestiva	5	5 (100,0)	2	1 (50,0)	7
Cardiología	3	3 (100,0)	0	0	3
Cirugía Vascular	1	1 (100,0)	0	0	1
Dermatología	1	0 (0,0)	2	2 (100,0)	3
Obstetricia y Ginecología	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	2
Neurología	0	0	0	0	0
Otorrinolaringología	1	0 (0,0)	1	1 (100,0)	2
Reumatología	0	0	0	0	0
Urología	0	0	0	0	0
Hematología	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>31 (65,9)</b>	<b>20</b>	<b>13 (65,0)</b>	<b>67</b>

UHD: Unidad de Hospitalización a Domicilio

antimicrobianos (alrededor de un 20%)<sup>9</sup>, reducción de la incidencia de algunas infecciones nosocomiales como la diarrea por *C. difficile*<sup>25,26</sup> e impacto educativo<sup>27</sup> entre otros.

En este sentido, se ha observado en el periodo que duró el estudio una disminución progresiva de las DDD de los antibióticos presentes en los casos estudiados, debida principalmente, al descenso de la amoxicilina-clavulánico, cuya magnitud de uso la convierte en el fármaco más influyente en el dato final de las DDD. Es muy complicado valorar la aportación de la actuación farmacéutica en el valor de las DDD, teniendo en cuenta que en el hospital se desarrollan numerosas medidas dirigidas al control del gasto y optimización del uso de antibióticos. Algunas se realizan en el Servicio de Farmacia como son la monitorización farmacocinética de aminoglucósidos y vancomicina y el ajuste posológico de antibióticos en insuficiencia renal, entre otras. En cualquier caso el dato global se muestra en el sentido esperado de la intervención.

Respecto al impacto económico de este grupo de fármacos, éste es un dato que depende de forma directa y mayoritaria de las fluctuaciones de los precios de los medicamentos, por lo que aunque puede ser orientativo de la gestión económica llevada a cabo, no es un buen indicador de la actuación realizada.

En relación al número de casos de infección por *C. difficile*,

su evolución no muestra un patrón claro, que podría justificarse por la falta de un protocolo de solicitud establecido, lo que provoca cierta aleatoriedad en el número de solicitudes y, en consecuencia, del número de casos detectados, condicionado claramente por el criterio médico. A pesar de ello, los datos obtenidos permiten ver un mayor control microbiológico en los Servicios con SDMDU, donde se realizó la intervención.

Por último, también se ha observado en el estudio una acción educativa, disminuyendo el número de casos en más de un 25% en el segundo año.

Se debe tener en cuenta que cualquier dato aportado sobre estos beneficios indirectos debe ser interpretado con precaución. La mayoría de estudios son de tipo prospectivo observacional como éste, y quizá sería necesario un estudio prospectivo de comparación de cohortes (expuesta y no expuesta a la intervención) para poder establecer mejor la interrelación de estos hechos<sup>19</sup>.

En todos los estudios publicados se constata que la aplicación de estos programas es segura y no contribuyen negativamente en la mortalidad ni en el número de reingresos<sup>9</sup>.

En conclusión, este estudio muestra que en un entorno hospitalario, un programa de asesoramiento por parte del farmacéutico sobre la duración del tratamiento antimicrobiano

**Tabla 5** Evolución del consumo en antimicrobianos.

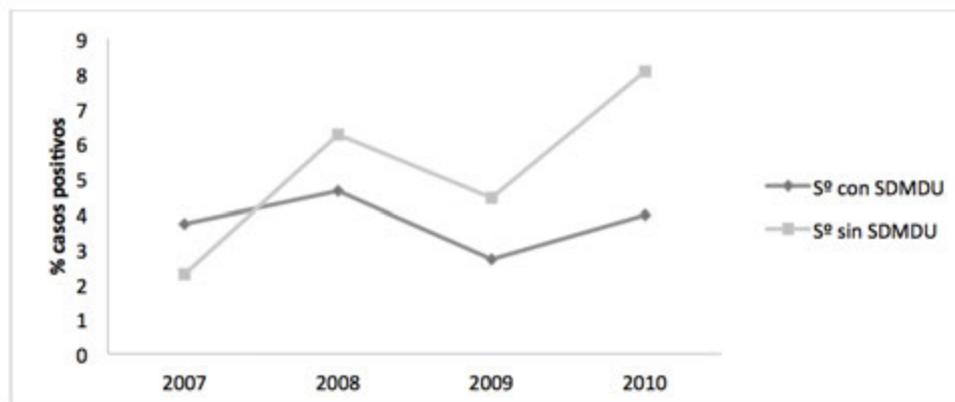
Fármaco	2007		2008		2009		2010	
	DDD/100 estancias	Consumo €						
Gentamicina	0,60	626	0,50	624	0,40	498	0,70	631
Tobramicina	1,90	4.521	1,69	3.880	1,46	3.275	1,53	2.881
Fluconazol	1,95	5.575	2,00	5.898	2,33	6.511	2,30	4.593
Itraconazol	0,06	205	0,11	546	0,04	144	0,14	437
Amoxicilina-clavulánico	34,06	31.714	31,11	29.605	27,78	26.494	23,48	17.898
Amoxicilina	0,57	130	0,53	140	0,51	133	0,77	146
Ampicilina	2,03	2.395	1,57	2.020	1,41	1.985	1,51	1.836
Cloxacilina	1,67	3.383	1,36	2.785	0,66	1.233	1,53	2.484
Cefazolina	0,36	1.037	0,32	943	0,32	902	0,41	1.015
Cefuroxima	1,73	3.803	1,39	3.039	1,16	2.491	1,48	2.344
Cefotaxima	1,19	4.701	1,45	5.289	0,98	3.397	0,94	2.820
Ceftazidima	1,29	42.869	1,24	31.800	1,13	10.737	1,26	7.121
Ceftriaxona	2,36	4390	3,20	5.568	3,46	5.698	4,50	6.225
Cefepima	0,80	14.502	0,60	13.044	0,83	18.139	0,90	16.014
Ertapenem	0,56	34.800	0,43	27.857	0,58	36.073	0,67	34.567
Imipenem	1,06	58.893	1,09	59.736	1,01	58.115	1,01	45.310
Meropenem	1,35	89.702	1,47	98.846	1,31	88.068	1,31	107.021
Teicoplanina	0,43	18.566	0,86	19.209	0,32	10.130	0,32	3.402
Vancomicina	1,14	8.984	1,25	9.599	1,20	8.991	1,20	10.463
Clindamicina	1,04	3.266	0,96	3.459	1,13	4.315	1,11	3.839
Azitromicina	1,58	9.126	2,11	10.770	2,01	12.250	1,92	7.140
Metronidazol	1,98	223	2,30	179	2,20	2.561	2,27	3.780
Ciprofloxacino	5,24	8.806	4,87	8.503	5,39	10.315	5,19	7.404
Levofloxacino	8,28	173.300	8,82	173.124	9,44	43.090	9,71	23.328
Cotrimoxazol	0,53	343	0,67	343	1,03	2.217	0,97	1.566
Fosfomicina	0,27	849	0,17	695	0,19	452	0,32	1.131
<b>Total</b>	<b>74,03</b>	<b>526.710</b>	<b>72,07</b>	<b>517.499</b>	<b>68,28</b>	<b>358.214</b>	<b>67,45</b>	<b>315.396</b>

DDD= Dosis Diaria Definida

**Tabla 6** Casos positivos de *C. difficile* detectados en el periodo 2007-2010

Servicios con SDMDU	2007	2008	2009	2010
Cardiología	0	0	0	1
Cirugía General y Digestiva	0	0	0	1
Cirugía Vasculat	1	0	1	1
Medicina Digestiva	2	2	1	0
Medicina Interna	1	2	1	3
Nefrología	0	1	0	0
Neurología	1	1	1	1
Neumología	0	0	1	0
Oncología medica	1	4	2	2
UHD	0	1	0	0
Urología	0	0	0	1
Total casos(+) en Sº con SDMDU	6	11	7	10
Número de solicitudes	162	237	259	252
% casos (+)	3,70	4,64	2,70	3,96
<b>Servicios sin SDMDU</b>				
Centro Salud	0	3	1	9
Hospital de Día de UEI	0	2	0	3
Anestesia/ Reanimación	0	0	0	1
Unidad de Corta Estancia	1	2	3	1
Unidad de Cuidados intensivos	0	1	0	1
Urgencias	2	3	3	4
Desconocido	0	1	2	1
Total casos (+) en Sº sin SDMDU	3	12	9	20
Número de solicitudes	132	192	202	248
% casos (+)	2,27	6,25	4,45	8,06
Total casos (+)	9	23	16	30
Número solicitudes	294	429	461	500
% casos (+) respecto al total de solicitudes	3,06	5,36	3,47	6,00

SDMDU: Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria; UHD: Unidad de Hospitalización a Domicilio; UEI: Unidad de Enfermedades Infecciosas



**Figura 3** Incidencia de *C. difficile* en servicios con SDMDU y sin SDMDU.

En la gráfica se muestra en gris oscuro el porcentaje de casos positivos en servicios con SDMDU respecto al total de solicitudes de detección recibidas en los servicios con SDMDU. En gris claro se muestra el mismo concepto para servicios sin SDMDU  
SDMDU: Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria.

tiene buena, aunque mejorable, aceptación por parte de los profesionales; y que la vía de información no afecta al grado de aceptación. Este tipo de procesos podría relacionarse con la reducción del consumo en antimicrobianos. Nuevos estudios serían recomendables para conocer mejor los beneficios de estas actividades implicadas en la optimización del tratamiento antimicrobiano.

## BIBLIOGRAFÍA

- Colomina J, Domínguez V, Gimeno F, Sarrío G, Guerrero A. Impacto de un modelo integrado para el uso racional de antimicrobianos (proyecto MIURA) en un Área de Salud. Rev. Esp Salud Pública 2010;84:281-91
- Kumarasamy Y, Cadwgan T, Gillander IA, Jappy B, Laing R, Gould IM. Optimizing antibiotic therapy – the Aberdeen experience. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 406-11.
- Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. Clin Infect Dis 2007; 44:1091-5.
- Informe EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España). Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Último informe revisado: 2011
- Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. JAMA 1970; 213:264-7.
- Charani E, Edwards R, Sevdalis N, Alexandrou B, Sibley E, Mullett D, Franklin BD, Holmes A. Behavior change strategies to influence antimicrobial prescribing in acute care: a systematic review. Clin Infect Dis 2011; 53:651-62.
- Ramos Martínez A, Muñoz Rubio E, Santiago Pérez A, García Sanz M, Manso-Manrique M, Torralba Arranz A, et al. Optimización del tratamiento antibiótico mediante la participación de expertos en antibióticos. An Med Interna 2007; 24: 375-8
- Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. Clin Infect Dis 2009; 48:1350-3.
- Rodríguez Baño J, Paño Pardo JR, Álvarez Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Farm Hosp 2012; 36: 33.e1-33.e30
- Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. Lancet 2011, 378: 369-71.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:1-12.
- Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do?. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28:577-9.
- Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez M, Moreno-Romero F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M et al. Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: resultado de una encuesta nacional. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29:19-25.
- MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev 2005; 18:638-56.
- Owens Jr, RC. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 6: 110-28.
- Cobo Reinoso J, Oliva Domínguez J, Soler Vigil M, Martínez-Beltrán J, Pedraza Cezon L, Moreno Guillén S. Evaluación de un programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico. Rev Clin Esp 2002; 202:78-83.
- López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumberras C, Lizasoain M, et al. PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la dismi-

- nución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:186-90.
18. Álvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2010; 34:600-8.
  19. Carmona PM, Planells C, Cuellar MJ, Roma E, Escrivá JJ. Elaboración de una guía basada en la evidencia científica con criterios explícitos para la validación e intervención farmacéutica de la prescripción de antimicrobianos. *Farm Hosp* 2001; 25:67-9.
  20. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Jr., Wennberg DE, Smith RP, Jr., Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 157:1689-94.
  21. García-Sabina A, Varela Otero J, Alonso-García P, Lopez-Rodríguez I, Seoane-Yañez M, Pérez-Casar MC, et al. Eficacia de la evaluación crítica diaria de las prescripciones de antibióticos restringidos. *Farm Hosp* 1998; 22:306-12
  22. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:63-73
  23. del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, Olalla J, Prada JL, Montiel N, et al. Programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico en un hospital de segundo nivel: resultados de un año de actuación. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24:96-8.
  24. Márquez- Saavedra E, Corzo Delgado JE, Artacho S, Gómez-Mateos J. Modificación del tratamiento antibiótico empírico en las primeras 72 horas de hospitalización. *Farm Hosp* 2008; 32: 216-25.
  25. Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:238-42.
  26. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003; 163:972-8.
  27. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med* 1988;148:2019-22.

## Original

Diego de Alcalá Martínez-Gómez  
M. Angeles Moreno-Carrillo  
Alvaro Campillo-Soto  
Andrés Carrillo-García  
José Luís Aguayo-Albasini

# Reduction in diabetic amputations over 15 years in a defined Spain population. Benefits of a critical pathway approach and multidisciplinary team work

Hospital Universitario J.M. Morales Meseguer. Avda. Marqués de los Vélez sn. Murcia

### ABSTRACT

**Objective.** To assess changes in diabetic lower-extremity amputations (LEA) rates in a defined population over a 15-year period, following a multidisciplinary approach including a critical pathway in an inpatient setting with standardized preoperative and postoperative care, as well as in an outpatient setting through the establishment of a diabetic foot clinic.

**Methods.** This is a study of the incidence and types of LEAs performed in patients with diabetic foot disease complicated admitted to Morales Meseguer Hospital (Murcia, Spain), a large district general hospital, before (1998-2000) and after (2001-2012) of the introduction of better organized diabetes foot care. Hospital and clinic characteristics to the success of the programme are described. All cases of LEA in diabetic patients (1998-2012) within the area were identified by ICD-9-Clinical modification (CM) diagnostic codes. A chi square test was used to compare the frequency and level of amputations.

**Results.** Over all inpatients with diabetes admitted with foot infections and gangrene, there was a significant decrease in the proportion of total major amputations (47%) and elective major amputations (66%) ( $p<0.001$ ). The incidence of total major amputations rates per 100.000 of the general population fell with statistical significance ( $p=0.009$ ). The biggest improvement in LEA incidence was seen in the reduction of major elective amputation with fell 60%, from 7.6 to 3.1 per 100,000 ( $p<0.001$ ).

**Conclusions.** Significant reductions in total and major amputations rates occurred over the 15-year period following improvements in foot care services included multidisciplinary teamwork (critical pathway and diabetic foot clinic).

### Disminución de las amputaciones en pacientes diabéticos en un área de salud a lo largo de 15 años. Resultados de la implantación de una vía clínica intrahospitalaria y una consulta externa del pie diabético

### RESUMEN

**Introducción.** El objetivo ha sido valorar los cambios en las tasas de amputaciones en pacientes diabéticos, durante un periodo de 15 años, al introducir una aproximación multidisciplinar en equipo, incluyendo una vía clínica intrahospitalaria, con estandarización de los cuidados pre y postoperatorios y posteriormente, la puesta en funcionamiento de una Clínica del Pie Diabético enfocada al paciente ambulatorio.

**Métodos.** Se monitorizaron la incidencia y tipos de amputaciones realizadas en pacientes con pie diabético complicado, ingresados en el Hospital JM Morales Meseguer (Murcia, España), antes (1998-2000) y después (2001-2012) de la introducción de las modificaciones multidisciplinarias destinadas a mejorar el proceso asistencial de los pacientes con pie diabético complicado. Se identificaron todos los casos de amputaciones en pacientes diabéticos mediante los códigos diagnósticos ICD-9-CM. Para el estudio estadístico se usó el test de la "chi cuadrado" para comparar la frecuencia y el nivel de las amputaciones.

**Resultados.** Hubo una disminución significativa en la proporción de amputaciones mayores totales (incluyendo las amputaciones urgentes) (47%) y en las amputaciones mayores electivas (66%), siendo para ambas  $p<0,001$ , al considerar la totalidad de pacientes ingresados con infección del pie diabético y/o gangrena. Al considerar la incidencia de amputaciones mayores por 100.000 habitantes, se objetivó una disminución estadísticamente significativa ( $p=0,009$ ), siendo aún mayor dicha disminución al considerar la tasa de amputaciones mayores electivas con caída en torno al 60%, desde 7,6 a 3,1/100.000 ( $p<0,001$ ).

**Conclusiones.** Se concluye que la organización del proceso asistencial del pie diabético complicado, tanto intrahospitalariamente en los casos que precisan ingreso (vía clínica del

Correspondencia:  
Diego de Alcalá Martínez Gómez.  
Hospital Universitario J.M. Morales Meseguer.  
Avda. Marqués de los Vélez sn. Murcia  
E-mail: diegoa.martinez@carm.es

Pie Diabético), como extra-hospitalariamente (Clínica del Pie Diabético) se asocia a reducciones significativas en las tasas de amputación mayor que se mantienen en el tiempo.

## INTRODUCTION

The most of lower extremity (LEA) amputations is performed for diabetic individuals. Eighty-five percent of these amputations are preceded by a foot ulcer<sup>1</sup>. Foot ulceration due to neuropathy and repetitive trauma, often complicated by infection and ischemia, is the primary underlying pathway to amputation<sup>2</sup>. Despite major advances in understanding and management of diabetic foot, amputation rates in people with diabetic remain unchanged or even increased in many regions<sup>3</sup>. The evolution of the prevalence of diabetes in Spain over recent years, based on various cross-sectional studies, shows that previous estimates have been surpassed, with 10–15% of Spanish adults estimated to have diabetes<sup>4</sup> and this is expected to lead to an increase in the number of amputations<sup>5</sup>. In Murcia (Spain), the information available shows that the prevalence of diabetes is 11–12%<sup>4,6</sup>.

The challenge for all health care systems is to manage lower extremity disease of diabetics in a clinically and cost-effective manner: reducing the frequency of major amputations and lowering overall costs. The complex nature of diabetic foot pathology is best treated with a team approach. An aggressive multidisciplinary approach to pedal complications of diabetes appears to increase limb salvage.

Integrated Care Pathways (ICPs) increase communication between the various specialties and expedite decision making: similar patients are treated with the highest standard of care in the most cost-effective manner, moreover increase the use of clinical guidelines and reduce variability in clinical practice in order to improve health care quality<sup>7,8</sup>. The use of a critical pathway approach improves inpatient outcomes and significant decrease in mayor amputations<sup>9</sup>.

However, limb preservation services are frequently consulted very late in the disease process, after significant pathology has progressed. Edmonds established a diabetic foot clinic at King's College Hospital in 1981, it was able prevent nearly all major amputations in neuropathic feet<sup>10</sup>. History has taught us that optimal management of diabetic foot complications is best provided in a hospital-based diabetic foot clinic<sup>11</sup>.

The objective of this study was to assess trends in non-traumatic LEAs among people with diabetes after to integrate critical pathway for inpatient setting and diabetic foot clinic for outpatient setting.

## METHODS

The study populations comprised the health care districts area 6 of Murcia in southeast Spain with 170,240–240,284 inhabitants (1998–2012) and the diabetic population rose from 15,300 in 1998 to 22,366 in 2012<sup>6</sup>.

The data were collected retrospectively. All patients who underwent an LEA between 1 January 1998 and 31 December 2012 were identified through operating theatre records; surgery department and hospital discharge records were used as secondary sources, based on ICD-9 (International Classification of Diseases, 9th revision) and OPC S4 (Operating and coding Procedures, 4th revision). All patients admitted with the applicable diagnostic codes: ICD-9 CIDES 250.xx (Diabetes Mellitus) and its complications 707.1 (chronic ulcer, foot) and/or 785.4 (gangrene) were included in this study. All amputations diabetes-related in the area 6 were performed at the Department of Surgery, Morales Meseguer University Hospital. An LEA was defined as loss in the transverse anatomical plane of any part of the limb and a major amputation as any above the ankle, including below knee (BKA) and above knee (AKA) (ICD-9-CM codes 84.13–84.17). A minor amputation was defined as any LES distal to the ankle joint. The lowest level of amputation included was through the distal interphalangeal joint of a toe. Traumatic and tumor-related amputations were excluded (ICD-9-CM codes 84.10–84.12).

Incidences of amputations were expressed per 100,000 of the general population, per 10,000 people with diabetes and percentages over total inpatients with diabetic foot complicated. The use of the total population is more representative when the prevalence of diabetes is not well documented in all years of study.

Prior to 2001, diabetic patients with foot lesions were treated they first attended, most commonly in Primary Health Care or Departments of Infections Diseases, Vascular Surgery, General Surgery, Orthopaedic or Internal Medicine. No common strategy existed. The 1998–2000 group was defined as the conventional methodology group (Group A).

At the year 2000, the Critical Pathway Committee designs and implements the organization, coordination and procedural elements for a success foot critical pathway approach to emergency room patients admitted with diabetic pedal infections and ischemic gangrene. The teamwork of Critical Pathway Committee included several disciplines: diabetology, emergency medicine, anaesthesiology, surgery, infectious diseases, radiology, pharmacy, physical medicine and rehabilitation, psychiatry, medical quality, family physician, nursery and social worker. Critical pathways describe the clinical work of each professional discipline and department as it relates to patients and familiars measurable outcomes of care<sup>12</sup>. The pathway was initiated in the Emergency Department utilising committee-approved standing physician's orders and clinical progress records to facilitate transitions between departments (tables 1 y 2).

From 2001 to 2012 was defined as the Multidisciplinary teamwork group. Strict amputation criteria and yearly analysis of performance based on the audit data were applied. The first five years (2001–2005) was defined as the Critical Pathway Group (Group B).

The year 2006 we established a diabetic foot clinic in the hospital. The multidisciplinary foot care team consisting

**Table 1** Clinical pathway of diabetic foot. Patient with or without minor amputations

Activities	Emergency room	WARD	WARD	WARD
Date and place		1st Day and Critic phase	Improving phase	DISCHARGE
Medical treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inclusion in the clinical pathway</li> <li>-Anamnesis and physical examination</li> <li>-Request previous clinical history.</li> <li>-Request for test.</li> <li>-Location of the patient in emergency room</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anamnesis. Physical examination. Consulting to endocrinology and rehabilitation.</li> <li>-Doing and asking for test.</li> <li>-Evaluation of ischemia and osteomyelitis.</li> <li>-Evaluation of needing to surgical clearing or/and debridament.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnesis. Physical examination. Consulting to endocrinology and rehabilitation.</li> <li>-Coordination with byopsychosocial counseling.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnesis. Physical examination.</li> <li>- Reminder of discharge</li> </ul>
Test	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Blood test.</li> <li>-X-ray of thorax and affected site.</li> <li>-Electrocardiogram.</li> <li>-microbiological test.</li> <li>-Optionals: venouse gasometry, urine test, Eco-doppler.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Blood testl (H,B,C), Hg glicosilada, P. Lipidic.</li> <li>-US-Doppler. Ankle/arm index.</li> <li>-Finger transdermic oxymetry</li> <li>-Optional: CT, MR, Angiography, isotopic technics, angio-MR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blood test (H,B,C), Hg glicosilada, P. Lipidic.</li> <li>-Determination of plantar pressures</li> </ul>	
Nursing care	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reception</li> <li>-Checking for: temperatura, blood pressure, cardiac rate and glucaemia).</li> <li>-Hepariniced venose.</li> <li>-Request for test.</li> <li>-Surgical nursing care and debridement of the wound</li> <li>-Begin antibiotic treatment</li> <li>-Health education</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reception protocolo and inicial evaluation of familiar support.</li> <li>-CF/BP/T<sup>a</sup> each 8h and diuresis daily.</li> <li>-Local care of the wounds with crape on saline fluid each 8 h.</li> <li>-Blood glucose levels /6 h. and Insulin treatment.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CF/BP/T<sup>a</sup> each 8h and diuresis daily.</li> <li>- Local care of the wounds.</li> <li>- Blood glucose levels /6 h. and Insulin treatment.</li> <li>-Check for personal toilet.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Health education: WATCHING FOR THE FOOT.</li> <li>-BP control. Avoid smoking.</li> <li>-1500 calories diet.</li> <li>-Personal toilet.</li> <li>-Informing to byopsychosocial counseling.</li> <li>-Checking for the need of translation.</li> </ul>
Treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antibiotherapy (Anexo VI).</li> <li>-glucaemia control.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antibiotherapy.</li> <li>-Insulinotherapy.</li> <li>-Ranitidin orally.</li> <li>-Prophylactic Heparin subc.</li> <li>-Analgesics: NEAI, opioids.</li> <li>-Pentoxifilin.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral antibiotics.</li> <li>- Reintroducing insulin NPH or oral antidiabetics treatment.</li> <li>- Subcutaneous heparina.</li> <li>- Ranitidin.</li> <li>- Analgesic: NEAI.</li> <li>- Hipolipemiantis if hended; Pentoxifilin.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>In discharge report:</li> <li>-Oral Antibiotics, analgesics and ranitidin.</li> <li>-Pentoxifilin. ASA, Insulina o oral antidiabetic .</li> <li>-Checking for BP and Hiperlipemics (if present).</li> <li>-Avoid smoking.</li> <li>-Cure in heath center or home.</li> </ul>
Activity	REST IN A RAISED BED	REST IN A RAISED BED	Progressive walking avoiding pressure	ORTHOPEDECS SHOES
Diet	Diabetics 1,200, 1,500, 2,000 cals.	Diabetics 1,200, 1,500, 2,000 cals. 4 eatings	Diabetics 1,200, 1,500, 2,000 cals. 6 eatings	1,200, 1,500, 2,000 CALS.
Information and support	<ul style="list-style-type: none"> <li>-First information (arrival).</li> <li>-Information (discharge).</li> <li>-Information formo f the clinical pathway.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dayly information previous to surgery if needed.</li> <li>-Implementation of the description of lessions form.</li> <li>-If hended, consultin to byopsychosocial counseling.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dayly information.</li> <li>- Health education form.</li> <li>- Self controlling blood glu-cosa levels and administration of insulin.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-DISCHARGE REPORT.</li> <li>-DIET</li> <li>-STANDARDIZED NURSE REPORT.</li> <li>-"DIABETIC FOOT REPORT".</li> <li>-HAND OUT SATISFACTION SURVEY (collect later)</li> </ul>

**Table 2** Clinical pathway of diabetic foot. Patient with major amputation

Activities Date and place	WARD PREOPERATIVE PERIOD	WARD POSTOPERATIVE 1	WARD POSTOPERATIVE 2	WARD POSTOPERATIVE 3	WARD POSTOPERATIVE 4	WARD POSTOPERATIVE 5-6	WARD POSTOPERATIVE- DISCHARGE
Medical treatment	Requiring to: REHABILITA- TION, ANESTHE- SIA, PSICHYA- TRIST. -Decisión of level of ampu- tation. -Assessment of functional prognosis. -Informed con- sentment.	-Assessment:Pain control, aedema. -Physical examination - Psychiatric eva- luation	-Assessment: Pain control, Rehabi- litation Pshyquiatics Byopsychosocial cou- ncelin after discharge - Physical exami- nation	-Rehabilitation -Psyquiatrist. -Physical examina- tion and anamnesis by surgeon	-Rehabilitation. Pros- tetic iniciation. -Anamnesis and phy- sical examination by surgeon. -Surgical wound as- sessment	-Rehabilitation. Self- walking. -Surgery: check for wound healing and health status - Plan for discharge.	Check: - Healed wound -Urinary and bowel function -Correct nutritional and phyc status.
Test	-Preoperative assess. -Tc Po2, US- Doppler, Unkle/ arm index optional to de- termine level of amputation	-CBC, serum para- meters					
Nurse care	-Vital signs. -Glucuaemia/6h. -Wound care. -Toilet and preoperative care. -Byopsychoso- cial counseling	Check: - Vital signs - capillary glucaemia - diuresis - Wound bleeding Assess: - emotional distress - pain - avoiding decubitus (mattress antiulcer)	- Avoiding decubitus - Vital signs /8h - Capillary glucaemia /6h. - Soft dressing fixed with a mesh daily.	- Avoiding decubitus - Vital signs/8h. - Change dressing - Capillary glucaemia /6-8h	-Change dressing - Remove Foley tube - Assist to go the Toilet - Vital signs - Capillary glucaemia /6-8 h	- Change dressing - Vital signs	- Change dressing - Vital signs - Standardized nurse report
Treatment	- Intravenous antibiotics - Insulin /6h. - Pain killer, Ranitidin, - Subcutaneous LWMH - Ansiolytic	- Antibiotics 24 hours alter surgery - Analgesics: opioids and NSAIDs intra- venous - Intravenous rani- tidine - DVT and PE pro- phylaxis - Insulin each 6 h.	- Intravenous analge- sic: opioids - Oral antidiabetic or NPH insulin - Oral ranitidin - DVT and PE pro- phylaxis - Hypolipemiant if necessary	- Analgesic (intrave- nous or orally each 8h.) - Oral antidiabetic or NPH insulin - Oral ranitidin - DVT and PE pro- phylaxis - Hipolipemiant if necessary	- Oral pain killer. - Oral antidiabetic or NPH insulin - Oral ranitidin - DVT and PE pro- phylaxis - Hipolipemiant if necessary	- Oral pain killer. - Oral antidiabetic or NPH insulin - Oral ranitidin - DVT and PE pro- phylaxis - Hipolipemiant if necessary	-NSAIDs. If pain, add, Cod-Efferalgan 1 mes -- Oral antidiabetic or NPH insulin - Oral ranitidin - Pentoxifilina, ASA - Hipolipemiant if necessary. - Avoid smoking - HTA control

**Table 2** Clinical pathway of diabetic foot. Patient with major amputation (cont.)

Activities Date and place	WARD PREOPERATIVE PERIOD	WARD POSTOPERATIVE 1	WARD POSTOPERATIVE 2	WARD POSTOPERATIVE 3	WARD POSTOPERATIVE 4	WARD POSTOPERATIVE 5-6	WARD POSTOPERATIVE- DISCHARGE
Activity Physiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Physiotherapy</li> <li>- Monopodal standing</li> <li>- Respiratory physiotherapy</li> <li>- Psychological support to motivate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rest in bed</li> <li>- Training exercise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rest in bed</li> <li>- The same that the first day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Postural self-changing.</li> <li>- Idem days 1 and 2.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cinesotherapy with the amputated leg.</li> <li>- Potenciation arms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cinesotherapy with the amputated leg (abdominal muscles, gluteus, cuadriceps).</li> <li>- Deambulation with sticks</li> <li>- Potenciation arms</li> <li>- Visit the amputated unit.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Practice motility</li> <li>- Show exercises</li> </ul>
Diet	1,200, 1,500 or 2,000 cal. Absolut diet alter midnight	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intravenous fluidotherapy</li> <li>- oral fluids</li> <li>- Diet 1,200, 1,500, 2,000 cal. 4 times</li> </ul>	1,200, 1,500, 2,000 cal. 6 times.	1,200, 1,500, 2,000 cal.	1,200, 1,500 or 2,000 cal.	1,200, 1,500 or 2,000 cal.	1,200, 1,500 or 2,000 cal.
Information And Support	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informed consentment (surgery and anesthesia)</li> <li>- Information preventive care of the other foot.</li> <li>- Acceptance to incineration leg</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Discusión with relatives plans.</li> <li>- To give information "hygienic and postural cares"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Review-learning care the other leg</li> <li>- Training change pads to relatives.</li> <li>- Training control glucaemia and diabetic dieta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complete instructions previous discharge.</li> <li>- Prepare wheels chair if necessary.</li> <li>- Coordination with Byopsychosocial counseling .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Book outpatient clinic to Rehabilitation after discharge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Discharge report</li> <li>- Book outpatient clinic surgery, rehabilitation, endocrin and/or psychiatry</li> <li>- Nurse discharge report foot care.</li> <li>- Diabetic diet report.</li> <li>- Amputated recommendations</li> </ul>

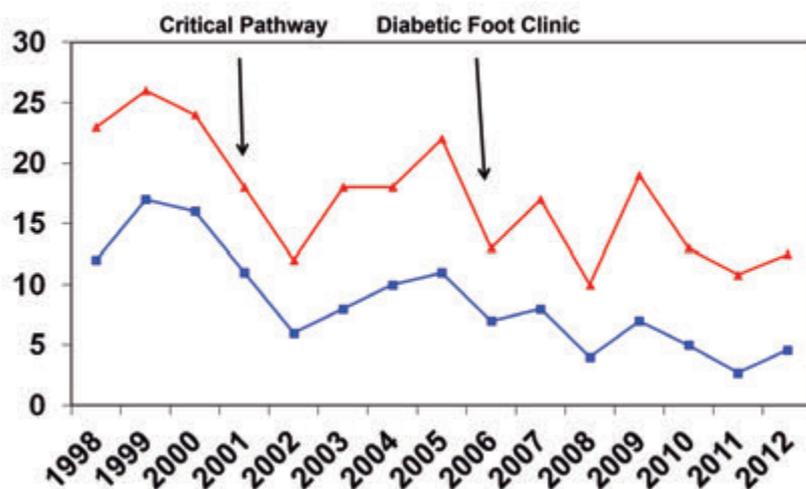
of a general surgeon and a rehabilitation physician assisted by a diabetes nurse, a physiotherapist, an orthotists and shoemakers and working in close cooperation with the Department of Endocrinology, Orthopaedic surgery, Vascular surgery and Interventional radiology. A direct communication system with primary health care units was established, where the team is available throughout the week, acted as a referral unit for severe diabetes-related complications, including ulcers, infection, ischemia, osteoarthropathy and neuropathy. Treatment of complicated diabetic foot ulcers included aggressive management of infections, diagnosis of ischemia and evaluation for possible revascularization, improvement of the wound bed preparation with relief of pressure and debridement weekly. Strict amputation criteria were applied. The patients were followed by the same teamwork as in-and out patients and throughout the process a high degree of continuity and accessibility was maintained. After healing with or without amputation, the patients were followed by the team at least twice yearly.

The last seven years (2006-2012) included the effects of both aspects, critical pathway and diabetic foot clinical, was defined as Group C.

**Statistical Analysis:** The quantitative variables were expressed as means  $\pm$  standard deviation and the qualitative variables as percentages. Categorical variables were compared by the chi square test for trends. In those cases where we were comparing means of continuous variables for 3 groups, we used the ANOVA test. All data were processed and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software package for Windows (SPSS Inc. v15.0, Chicago, USA).

## RESULTS

A considerable male predominance was observed in patients admitted with pedal complications of diabetes ( $p=0.002$ ). The overall median age was  $65 \pm 17$  in 1998-2000 (Group A) and being higher during the multidisciplinary periods 2001-2005 (Group B):  $67 \pm 18$  and 2006-2012 (Group C):  $68 \pm 17$  ( $p=0.258$ ). There was a significant decrease in the proportion of total major amputations (BKA or AKA) over all patients with diabetes admitted with foot infections and gangrene in Group B (18%) and Group C (13%) compared to patients treated with methodology conventional, Group A (24.7%) ( $p<0.001$ ), this decrease was very significantly in elective major



**Figure 1** Changes in proportion in total major amputations (▲) and elective major amputations (■) over all patients admitted with pedal complications of diabetes.

amputations with fall from 15.9% to 5.4% ( $p < 0.001$ ), without changes in urgent major amputations ( $p = 0.897$ ). The proportion of minor amputations also decreased, although without significant changes ( $p = 0.079$ ). The proportion of total LEAs fell from 60.8% (Group A) to 42.8% (Group C) ( $p < 0.001$ ). Figure 1 illustrates year to year the changes in proportion in total and elective major amputations and the table 3 the comparison of inpatient populations. There was not a significant difference in length hospital stay between these periods ( $p = 0.115$ ). The unadjusted overall in hospital mortality rate (%) decreased although without significant variations ( $p = 0.065$ ).

Table 4 illustrates the changes in amputation incidence rates between the three groups expressed per 100,000 inhabitants. Figure 2 illustrates year to year the changes in foot major amputation rates expressed per 100,000 of the general population. Since yearly amputation rates fluctuate, baseline and final rates were calculated by averaging years 1998 to 2000 (Conventional Methodology group, Group A), 2001 to 2005 (Critical Pathway Group, Group B), 2006-2012 (Critical Pathway and Diabetes Foot Clinical, Group C). After the first 5-year period, total and major amputations per the 100,000 general population fall 15.5% (27.1 to 22.9) and 24.8% (11 to 8.2) respectively, with a small decrease (8.7%) in minor amputations (16.1 to 14.7). Over most recent 7 years (2006-2012), total and major amputations per 100,000 general population fall 32.1% (22.9 to 18.2) and 17.1% (8.2 to 5.9, respectively, with a reduction of 17% in minor amputations.

Between the first period (Group A) and the last period (Group C) the total amputations fall 32.8% ( $p = 0.003$ ), major amputations fall 46.4% ( $p < 0.001$ ), electives major amputations fall 57.7% ( $p < 0.001$ ) and minor amputations fall 13.3% ( $p = 0.199$ ). There was an incidence of 17.5/100,000 for the to-

tal amputations (decrease by 37%), of 5.5/100,000 for the major amputations (decreased by 50%) and of 12.3/100,000 for the minor amputations (decreased 24%). The incidence of major, minor and total amputations per 10,000 people with diabetes in these years, fell 40.1% (12.2 to 7.3), 15.2% (17.8 to 15.1) and 25.3% (30 to 22.4), respectively (table 5).

Preservation of the knee joint rates in major amputations (BKA) increased from 5% in the baseline period (1998-2000) up to 26.5% on average, in the following years (2001-2012), and 44% in the two last years (2011-2012) ( $p < 0.001$ ) (figure 3).

## CONCLUSIONS

As far as we are aware, this is the longest prospective study of LEA in people with diabetes undertaken in Spain. The observations indicate a measurable reduction in the incidence of amputations in the diabetic population between 1998 and 2012. The incidence of the major amputation among our diabetic population has decreased 32% from the baseline period (10.9/100,000) to the last 5-years (7.4/100,000). In the present study, the decrease of the amputations rates was not only achieved but also sustained. A prolonged observation time is of great importance thus in some studies the decrease did not appear until the system had been in operation for 5 years, by which time the majority of the patients undergoing amputation had been involved in programme prior to amputation<sup>13</sup>.

Large falls in amputations would be expected with modest improvements in care when baseline rates are high<sup>14</sup>. As with most medical phenomena a combination of factors may have contributed, however there are dates support the hypothesis that a multidisciplinary team approach playing a major role through the utilization of an inpatient critical pathway and a hospital-based diabetic foot clinic. In England, found no evidence that the diabetes-related amputation incidence has significantly decreased over the last 5 years (2004-2009), despite there have been substantial improvements in U.K. primary care during the last decade. Your overall amputation incidence rates per 10,000 people with diabetes of major and total, 11 and 26 respectively, did not significantly change over time<sup>3</sup>. In the nation-wide analysis of the incidence of diabetes-related LEAs in Spain recently published<sup>15</sup>, an upward trend was observed in type 2 diabetes-related minor and major LEAs, between 2001-

	1998-2000 (n: 227)	2001-2005 (n: 438)	2006-2012 (n: 795)	p	% Decrease
Male, n (%)	132 (58)	250 (57)	527 (66)	0.002	
Age, average $\pm$ DE	65 $\pm$ 17	67 $\pm$ 18	67 $\pm$ 16	0.258	
Major amputations, n (%)					
Total	56 (24.7)	79 (18)	107 (13)	<0.001	47%
Urgent	20 (8.8)	38 (8.7)	64 (8.1)	0.897	
Elective	36 (15.9)	41 (9.3)	43 (5.4)	<0.001	66%
Minor amputations, n (%)	82 (36.1)	141 (32.2)	228 (28.7)	0.079	
Total amputations, n (%)	138 (60.8)	220 (50.2)	340 (42.8)	<0.001	30%
Length hospital stay (LOS), average (DE)	11.2 $\pm$ 4.1	11.4 $\pm$ 4.4	10.1 $\pm$ 4.3	0.115	
Death rate, n (%)	11 (4.8)	13 (2.9)	16 (2)	0.065	

Dates are presented as average (range). N: number of patients. (% on total inpatients with pedal complications of diabetes)

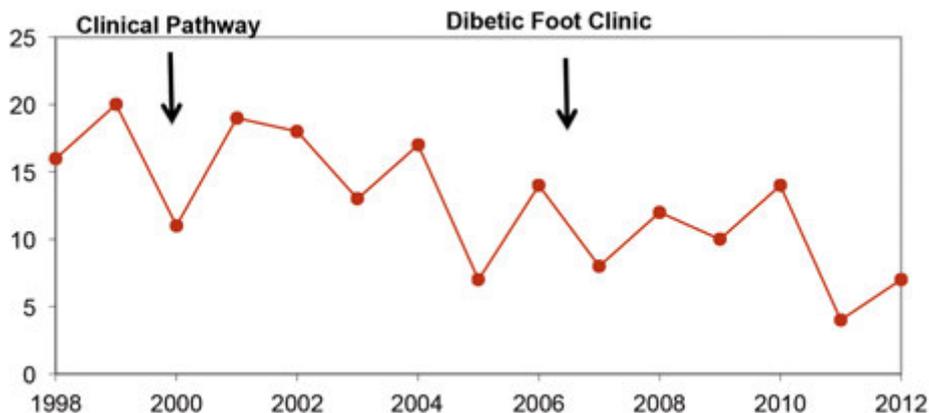
2008, however the absolute increase was small: the incidence of total LEAs diabetes-related increased from 17.82 (2001) to 19.02 (2008) and the incidence of major amputations did not change, 7.71 (2001) and 7.69 (2008). The achieved major amputation rate in the last five years of 7.4 per 100,000 of the general population compares well with this. The lowest published major amputation rates per 100,000 of the general population are 2.2 from Madrid<sup>16</sup> and 2.8 from Ipswich<sup>14</sup>, following improvements in foot care through multidisciplinary teamwork.

On the other hand, in Leverkusen (Germany), no change in incidence rates over time could be detected between 1990 and 1998<sup>17</sup>. An interdisciplinary ward for inpatient treatment, including preoperative and postoperative care, was opened in 2001. When patients are discharged, they continue to be treated by the now established outpatient network. Over 15 years, an estimated reduction of amputations above toe level by 37.1%

results<sup>18</sup>. In our study, the overall incidence of major amputations over the last 7 years (2005-2012), per 10,000 people with diabetes fell 35.6% (from 11.8 to 7.6). Several studies in Spain showed geographic variation in rates of total LEAs per 10,000 people with diabetes (Madrid area 7, Malaga, Madrid area 3 and Gran Canaria report 4.6, 13.6, 19.1 and 31.97, respectively)<sup>16,19-21</sup>. Comparison between series is difficult due to attitudes, skills and methodological differences driven to diabetic foot care.

The Guideline Development Group (GDG) of NICE clinical guideline (2010), review evidence over the key components and organisations of hospital care to ensure optimal management of people with diabetic foot problems<sup>22</sup>, five studies were included<sup>9,13,23-25</sup>. Limited evidence showed that organised care or multidisciplinary care improved patient outcomes. The GDG identifies as key priority for implementation in each hospital a care pathway, managed by a multidisciplinary foot care team, for inpatients with diabetic foot problems.

	1998-2000	2001-2005	2006-2012	Comparison between		Comparison between		Comparison between	
	A	B	C	Group A and B		Group B and C		Group A and C	
				p value	variation %	p value	variation%	p value	variation %
Major amputations									
Total	10.9	8.2	7.4	0.122	-24.8%	0.530	-9.7%	0.022	-24.8%
Urgent	3.9	3.9	4.4	0.928	0	0.649	+11.4%	0.710	+12.8%
Elective	7.1	4.3	3	0.036	-39.4%	0.122	-30.2%	<0.001	-57.7%
Minor amputations	16.1	14.7	15.7	0.554	-8.7%	0.559	+6.4%	0.966	-13.3%
Total amputations	27.1	22.9	23.5	0.149	-15.5%	0.781	+2.5%	0.199	-32.8%



**Figure 2** Changes in foot major amputation rates expressed per 100,000 of the general population. 1998-2000 Conventional Methodology Group. 2001-2012 Multidisciplinary team Work Group: critical pathway and diabetic foot clinic (2206-2012)

The objective of the critical pathway approach is to create an atmosphere where similar patients are treated consistently with the highest standard of care, increasing communication between the various specialties and expedite decision making. The integrated care pathway is the tool that helps us to effectively implement a process management approach in hospital "patient-focused care"<sup>9</sup>.

As far as we are aware, the only report published about results of a critical pathway approach to treat diabetic foot complications is of Crane y Weber<sup>9</sup>. The authors noted a significant decrease in the proportion of major amputations for patients treated with the pathways model (7%) compared to patients who were not treated with this approach (29%). In our study, there were falls from a high baseline of 25% to 13% (p<0.001) there were dramatic falls in the proportion of the elective major amputations (66%) from 15.9% of the inpatient setting with pedal complications of diabetes, to 5.4%.

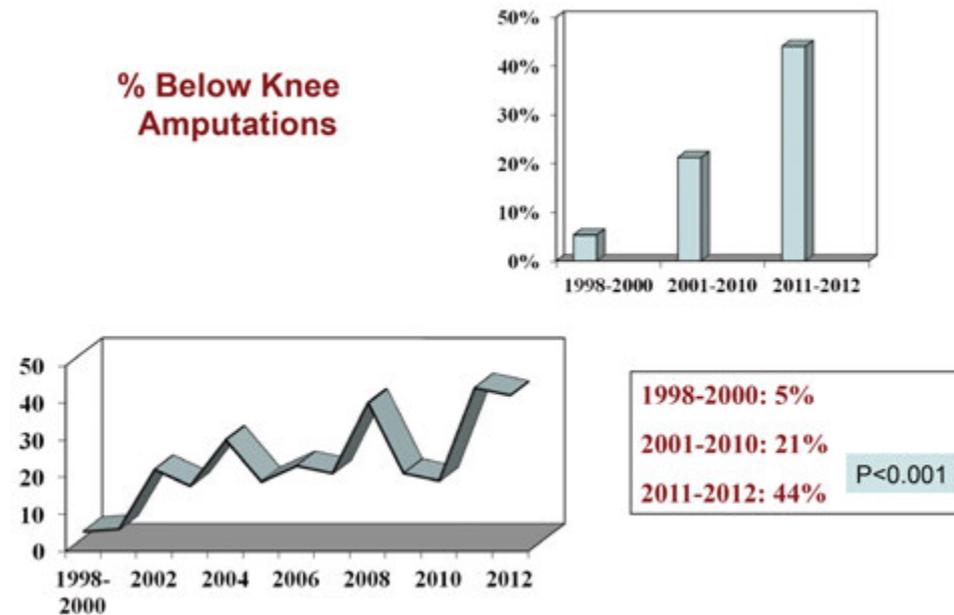
Patients with BKA have a greater likelihood of independent ambulation with a prosthesis than those with AKA. Preservation of the knee joint and a significant length of the tibia permit the use of lightweight prostheses and enables older or more frail patients to walk independently.

The quality-of-life benefits derived from these improved patients outcomes are significant. In major LEAs impairment scores in quality of life were significantly different with more functionally impaired than patients with minor LEAs or control subjects<sup>26</sup>.

In conclusion, an aggressive multidisciplinary approach to pedal complications of diabetes, including an Integrated Care Pathway and a Diabetic Foot Clinic, appears to increase limb salvage. In most cases, few additional resources are needed to implement this type of team approach. The main obstacles are organizations and political. Despite these data indicated that efforts to delay and reduce the incidence of LEAs in people

**Table 5** Changes in amputations incidence rates among the three groups expressed per 10,000 people with diabetes.

	1998-2000	2001-2005	2006-2012	Comparison between		Comparison between		Comparison between	
	A	B	C	Group A and B		Group B and C		Group A and C	
				p value	variation %	p value	variation%	p value	variation %
<b>Major amputations</b>									
Total	11.8	9.1	7.6	0.150	-22.9%	0.274	--16.5%	0.009	-35.6%
Urgent	4.2	4.4	4.6	0.981	+4.5%	0.907	+4.3%	0.863	+8.6%
Elective	7.6	4.7	3.1	0.045	-38.1%	0.062	-34.1%	<0.001	-59.2%
<b>Minor amputations</b>									
Total	17.4	16.2	16.3	0.673	-6.9%	0.986	+6.1%	0.664	-6.3%
<b>Total amputations</b>									
Total	29.3	25.4	24.3	0.203	-13.3%	0.664	-4.3%	0.074	-17.1%



**Figure 3** Evolution in below knee amputation (percentage) over total major amputations along the 15 years studied.

with diabetes succeeded, the incidence remains high, suggesting that diabetic foot care remains suboptimal in Murcia. A more substantial reduction in LEAs in diabetics should be achieved with foot protection programs for people at increased risk of developing lower limb complications and an earlier diagnosis and management provided by a multidisciplinary foot care team.

## REFERENCES

- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM: Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513-21,
- Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL and Armstrong DG: Toe and flow: Essential components and structure of the amputation prevention team. *J Vasc Surg* 2010; 52 : 23S-27S
- Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME, Valabhji J, Majeed A, Millet C. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008: *Diabetes Care* 2010; 33: 2592-7.
- Valdes S, Rojo-Martinez G and Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:352-355.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-24.
- PIAD Group: DINO study. Plan Integral de Atención al Diabético 2005-2009. *Consejería de Sanidad y Consumo* 2005, 32.
- Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N. Integrated care pathways. *GMJ* 1998; 316: 133-7
- Kitchiner D, Bundred P: Integrated care pathways increase use of guidelines. *BMJ* 1998; 317:147.
- Crane M, Werber B: Critical pathway approach to diabetic pedal infections in a multidisciplinary setting. *J Foot Ankle Surg* 1999; 38: 30-33.
- Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ: Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 1986; 60: 763-771
- Sanders LJ, Robbins M, Edmonds ME: History of the team approach to amputation prevention: pioneers and milestones: *J Vasc Surg* 2010; 52: 3S-16S.
- Martínez DA, Aguayo JL, Soria V, Illán F, Aguirán LM, Pérez-Abad JM, Andreo J: Desarrollo de una vía clínica para el pie diabético. *Rev Calidad Asistencial* 2003;18: 235-43.
- Larsson J, Apelqvist J, Agardh C-D, Stenström A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabetic Med* 1995; 12: 770-6.
- Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population. *Diabetes Care* 2008; 31: 99-101.
- Lopez-de-Andres A, Martínez-Huedo MA, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barreda V, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R Trends in lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2008. *Diabetes Care* 2011; 34: 1570-6.

16. Calle-Pascual AL, Redondo MJ, Ballesteros M, Martínez-Salinas MA, Díaz JA, De Matias P, Calle JR, Gil E, Jiménez M, Serrano FJ, Martín-Alvarez PJ, Maranes JP: Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. *Diabetes Metab* 1997; 23: 519-23.
17. Trautner C, Haaster B, Giani G, Berger M: Incidence of lower-limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 855-9.
18. Trautner C, Haaster B, Mauckner P, Gätcke L-M, Giani G. Reduced incidence of lower-limb amputations in the diabetic population of a German city, 1990-2005. *Diabetes Care* 2007; 30: 2633-7.
19. Almaraz MC, Soriguer F, Zamorano D, Ruiz de Adana S, Gonzalez Esteva I. Incidence of amputations of the lower extremities in the population with diabetes mellitus in Malaga (1996-1997). *Aten Primaria* 2000; 26: 677-680.
20. Rubio JA, Salido C, Albarracín A, Jiménez S, Álvarez J. Incidence of lower extremity amputations in Area 3 of Madrid. Retrospective study during the period 2001-2006. *Rev Clin Esp* 2010; 210: 65-9.
21. Aragon-Sánchez J, García-Rojas A, Lazaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y, Maynar-Moliner M, Rabellino M, Hernández-Herrero, Cabrera-Galván JJ. Epidemiology of diabetes-related lower extremity amputations in Gran Canaria, Canary islands (Spain). *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: e6-e8.
22. NICE Guideline. Diabetic foot problems: inpatient management of diabetic foot problems. Draft scope for consultation. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder> (September 2010)
23. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte, Boulton AJM. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania. A prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1428-31.
24. Driver VC, Madsen J, Goodman RA. Reducing amputation rates in patients with diabetes at a military medical center. *Diabetes Care* 2005; 28:248-53.
25. Canavan RJ, Unwin NG, Kelly WF, Connolly VM. Diabetes- and Nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care. *Diabetes Care* 2008; 31: 459-63.
26. Peters EJG, Childs MR, Wunderlich RP, Harkless LB, Armstrong DG, Lavery LA. Functional status of persons with diabetes-related lower extremity amputations. *Diabetes Care* 2001; 24: 1799-804.

Vicente Aguadero<sup>1</sup>  
Carmen González-Velasco<sup>2</sup>  
Ana Vindel<sup>3</sup>  
Miguel González-Velasco<sup>4</sup>  
Juan José Moreno<sup>1</sup>

# Situación actual de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en Extremadura: sensibilidad, clonalidad, y protagonismo de la adquisición extrahospitalaria

<sup>1</sup>Sección de Microbiología. Unidad de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida (Badajoz).

<sup>2</sup>Sección de Microbiología. Unidad de Análisis Clínicos. Hospital de Don Benito- Villanueva (Badajoz).

<sup>3</sup>Laboratorio de Infecciones Intrahospitalarias. Centro Nacional de Microbiología. Majadahonda (Madrid).

<sup>4</sup>Departamento de Matemáticas. Universidad de Extremadura (Badajoz)

## RESUMEN

La correcta vigilancia y control de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) pasa por el conocimiento actualizado de las propiedades específicas que la caracterizan en cada lugar. El objetivo de este trabajo es describir las características actuales de la infección por SARM en Extremadura. Durante el año 2010 se recogieron 309 SARM, procedentes de muestras clínicas en nuestra comunidad. A cada uno de los aislados se le realizó un estudio de sensibilidad que engloba 17 antibióticos, ensayados mediante tarjeta AST-588 Vitek 2<sup>®</sup> y método E-test. Además se genotipa mediante Electroforesis en Campo Pulsado (PFGE) una muestra de 100 cepas, escogidas por muestreo aleatorio estratificado. Se obtienen los siguientes resultados: la prevalencia de SARM en Extremadura es 20,2%. Don Benito-Villanueva es el área con mayor prevalencia y una de las de mayor incidencia. Mérida presenta la situación más favorable, con ratios relativamente bajos de prevalencia e incidencia. La adquisición extrahospitalaria alcanza el 44% en la región, mostrando claro predominio en las áreas de menor población (Navalmoral de la Mata y Coria). El patrón de multiresistencia más frecuente es tobramicina-levofloxacino-eritromicina (44%), seguido de tobramicina-eritromicina-clindamicina (20%). No se obtienen cepas resistentes a linezolid, daptomicina o tigeciclina, sin embargo el 42% presentan sensibilidad disminuida a vancomicina. El análisis por PFGE revela la existencia de 27 genotipos, con 3 genotipos mayoritarios: E8a (25%), E7b (17%) y E7a (12%). El estudio estadístico post-hoc, no revela diferencias significativas en la distribución de genotipos entre las diferentes áreas, pero sí algunas tendencias que deben tenerse en consideración.

## State of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Extremadura: susceptibility, clonality and role of community-associated MRSA

### ABSTRACT

The correct surveillance and control of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) needs of update knowledge of its specific properties in each place. Our study aims to describe the current characteristics of infection due to MRSA in Extremadura. During 2010, 309 MRSA were collected from clinical samples in our region. A susceptibility test that included 17 antibiotics tested by AST-588 card Vitek 2<sup>®</sup> and E-test method was performed on all isolates. A sample of 100 strains, selected by stratified random sampling, were genotyped by pulsed field electrophoresis (PFGE). The prevalence of MRSA in Extremadura was 20.2%. Don Benito-Villanueva area showed the most prevalence and a higher incidence. Merida reported the most favourable situation, with a relatively low ratios of prevalence and incidence. The community acquired reached 44 % in the region, showing predominantly in less populated areas (Navalmoral and Coria). The most common multiresistant pattern was tobramycin-levofloxacin-erythromycin (44%), followed tobramycin-erythromycin-clindamycin (20%). No linezolid, daptomycin and tigecycline resistant strains were observed, but 42 % of the MRSA strains showed decreased susceptibility vancomycin (DSV). PFGE analysis reported 27 genotypes, with 3 major genotypes: E8a (25%), E7b (17%) and E7a (12%). The post-hoc statistical analysis did not reveal significant differences in the distribution of genotypes between different areas. However it revealed some trends that should be considered.

### INTRODUCCIÓN

La importancia del uso de medidas de control para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) reside en el protagonismo de este microorganismo en la infección asociada a los cuidados sanitarios (cepas ACS-SARM), tanto en el

Correspondencia:  
Vicente Aguadero Acera  
Sección de Microbiología. Unidad de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida.  
C/ Miguel Servet Street S/N. 06800. Mérida (Badajoz).  
Tfno: 924381000.  
E-mail: vicente.aguadero@gmail.com.

ambiente hospitalario como extrahospitalario<sup>1,2</sup>, y el aumento progresivo de aislamientos de cepas resistentes a gluco péptidos<sup>3-5</sup>, daptomicina<sup>6,7</sup> o linezolid<sup>8-10</sup>. A las precauciones en el manejo de los pacientes y los protocolos de higiene de manos del personal sanitario, como estrategias recomendadas para conseguir descender la infección nosocomial y la propagación de SARM<sup>11</sup>, se le suma actualmente el desarrollo de métodos que permiten tipificar las cepas productoras de enfermedad, y de esta manera, obtener información acerca de reservorios, fuentes de infección y forma de transmisión de cada una de ellas, así como poder distinguir las reinfecciones<sup>12,13</sup>.

Nuestro trabajo pretende describir las características actuales de la infección por SARM en la Comunidad Autónoma de Extremadura, buscando posibles características exclusivas o particulares con respecto a la descrita por diferentes trabajos multicéntricos sobre sensibilidad antibiótica<sup>14-17</sup> y distribución clonal de SARM a nivel nacional<sup>18,19</sup>, que ayuden en la mejora y eficacia de los programas de control y vigilancia de este microorganismo en nuestra comunidad. Así, el objetivo del estudio es conocer la incidencia de la infección en Extremadura, los genotipos más prevalentes y su distribución geográfica, el espectro de sensibilidad antibiótica, y la prevalencia de la infección extrahospitalaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**División territorial:** En la Comunidad Autónoma de Extremadura existen 8 hospitales que disponen de Unidad de Microbiología, asumiendo cada una de ellas las muestras correspondientes a una zona geográfica específica. Siguiendo este criterio, se definieron ocho *Áreas de Atención Microbiológica en Extremadura* (AAM) (tabla 1).

**Colección de los aislados bacterianos** Entre enero y diciembre de 2010, se remiten a la Unidad de Microbiología del Hospital de Mérida, 309 aislados SARM procedentes de muestras clínicas sembradas y procesadas en el trabajo rutinario de la Unidad de Microbiología de cada AAM. Las cepas correspon-

den a muestras de exudado, hemocultivos, orina, muestras respiratorias, catéter, y frotis nasal (solo se recibieron del AAM de Badajoz, procedentes de los protocolos de cribaje). Se clasifican como *muestra respiratoria* las muestras de esputos, aspirados traqueales y broncoaspirados. Se clasifican como *exudado*, las muestras tomadas de heridas quirúrgicas, úlceras, aspirados de abscesos, bilis, líquidos normalmente estériles (sinovial, ascítico, pericárdico y cefalorraquídeo), exudados óticos, exudados conjuntivales y exudados de heridas no quirúrgicas.

**Estudio de sensibilidad antibiótica:** Siguiendo la norma propuesta por la *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), definimos un aislado SARM como todo aislado que muestre un halo de inhibición inferior o igual a 21 mm en un antibiograma disco-placa, incubado a 37°C durante 16-18 h, con un disco de cefoxitina de 30 µg en medio Muller-Hinton.

Cada uno de los aislados se somete a un análisis de tarjeta AST-588 del sistema Vitek 2® (*BioMérieux*), que reporta la interpretación sensible / resistente / intermedio, con respecto a los siguientes antibióticos: gentamicina, tobramicina, levofloxacino, eritromicina, clindamicina, quinupristina / dalfopristina (QN), fosfomicina, nitrofurantoína, ácido fusídico, mupirocina, rifampicina, y trimetoprima / sulfametoxazol (SXT). Estos antibióticos se referencian como *antibióticos no específicos para la infección por SARM*.

Mediante E-test, se realiza para cada aislado la CMI con respecto a los antibióticos: tigeciclina, vancomicina, daptomicina y linezolid. Para ello se realiza para cada cepa una suspensión microbiana de 0,5-0,6 en la escala de McFarland, que se siembra en una placa de 15 cm de diámetro de medio MH, en la que disponemos en forma de cruz las tiras de E-test correspondientes a los cuatro antibióticos. Se incuban 24h a 37°C, y se valora la CMI para cada antibiótico. Estos antimicrobianos se referencian como *antibióticos específicos en la infección por SARM*.

**Genotipaje de SARM:** Se realiza genotipado de una muestra representativa de 100 aislados. Para ello se lleva a cabo un muestreo aleatorio simple estratificado para escoger una muestra de 100 cepas, en la que se ve reflejada de manera proporcional cada una de las AAM. Los aislados son genotipados mediante Electroforesis en Campo Pulsado (PFGE) tras digestión del ADN cromosómico mediante Smal. La técnica se realiza de acuerdo al protocolo descrito por Cuevas et al<sup>18</sup>. El análisis de los geles es realizado de acuerdo al criterio de Tenover et al<sup>20</sup>. La asignación de los

Tabla 1	Descripción de cada AAM			
Área de Atención Microbiológica	Ciudad	Provincia	Abreviatura	
Hospital Infanta Cristina de Badajoz	Badajoz	Badajoz	HIC	
Hospital de Mérida	Mérida		HM	
Hospital de Don Benito-Villanueva	Don Benito-Villanueva de la Serena		HDBV	
Hospital de Llerena	Llerena		HLLZ	
Hospital San Pedro de Alcántara	Cáceres	Cáceres	HSPA	
Hospital Campo Arañuelo	Navalmoral de la Mata		HCANM	
Hospital Virgen del Puerto	Plasencia		HVP	
Hospital Ciudad de Coria	Coria		HCC	

AAM = Área de Atención Microbiológica

**Tabla 2** Valores de incidencia y prevalencia de la infección SARM en cada una de las AAM.

Área	HSPA	HDBV	HLLZ	HCC	HVP	HIC*	HM	HCANM	EXTREMADURA (TOTAL)
Población (n° hab)	196.400	142.448	106.731	49.530	111.927	270.317	165.750	54.630	1.097.733
N° aislados de SARM	72	53	38	13	27	46	29	9	287
N° aislados de <i>S. aureus</i>	360	151	211	50	245	184	181	39	1421
Prevalencia (SARM / <i>S. aureus</i> total) x100	20,0	35,1	18,0	26,0	11,0	25,0	16,0	23,1	20,2
Incidencia (n° SARM / 10.000 hab)	3,7	3,7	3,6	2,6	2,4	1,7	1,7	1,6	2,6

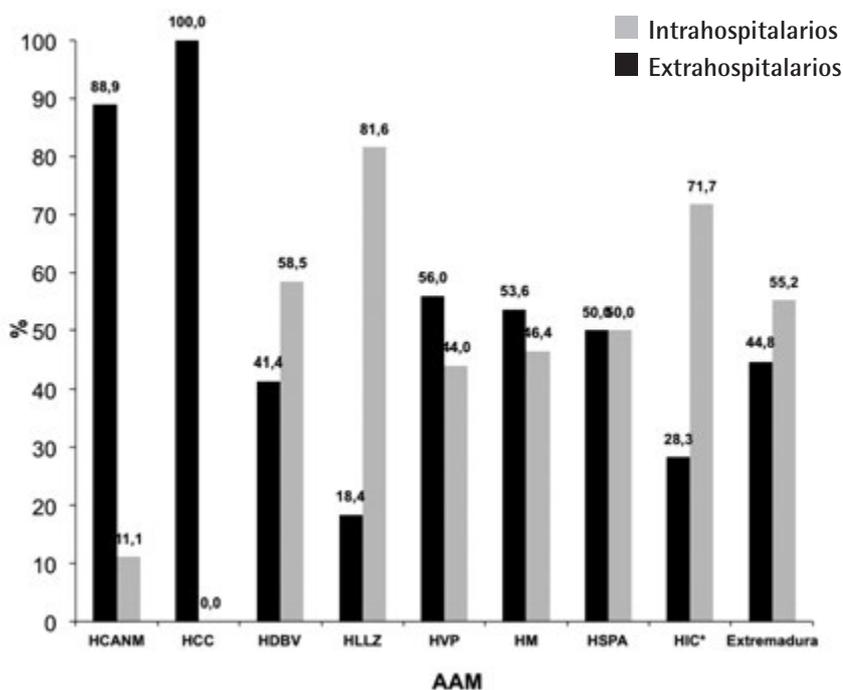
AAM = Área de Atención Microbiológica

\* Para el cálculo de la incidencia y prevalencia, no se tienen en cuenta los aislados (n=22) correspondientes a screening de "frotis nasal" remitidas por el Área de HIC, pues no se consideran productoras de infección

pulsotipos sigue los criterios reportados por Vindel et al<sup>16</sup>. Definimos como *pulsotipos o perfiles genotípicos mayoritarios* a aquellos cuya frecuencia en el total de aislados genotipados representa más del 3%. Por el contrario, aquellos pulsotipos que engloben el 3% o menos de los aislados genotipados, se denominarán *perfiles minoritarios*.

**Criterios para determinar el carácter extra o intrahospitalario de los aislados:** Se define *SARM extrahospitalario* a aquel cuyo aislamiento se produce a partir de muestras clínicas obtenidas en la comunidad, incluyendo centros de salud, consultorios de salud, hospitalización domiciliar y centros sociosanitarios; o en un hospital, siempre que la toma de muestra se haya realizado dentro de las primeras 48 horas después del ingreso del paciente. Por el contrario, definimos *SARM intrahospitalario* como aquel cuyo aislamiento se produce a partir de muestras obtenidas en hospital y después de las 48 horas desde el ingreso del paciente.

**Estudio estadístico:** Se utilizan los índices estadísticos: Test Exacto de Fisher, a través del software informático *IMB Statistics SPSS 19.*, y Test *False Discovery Rate (FDR)*, mediante el programa *Statistical Software and Programming Language R 3.0.1*

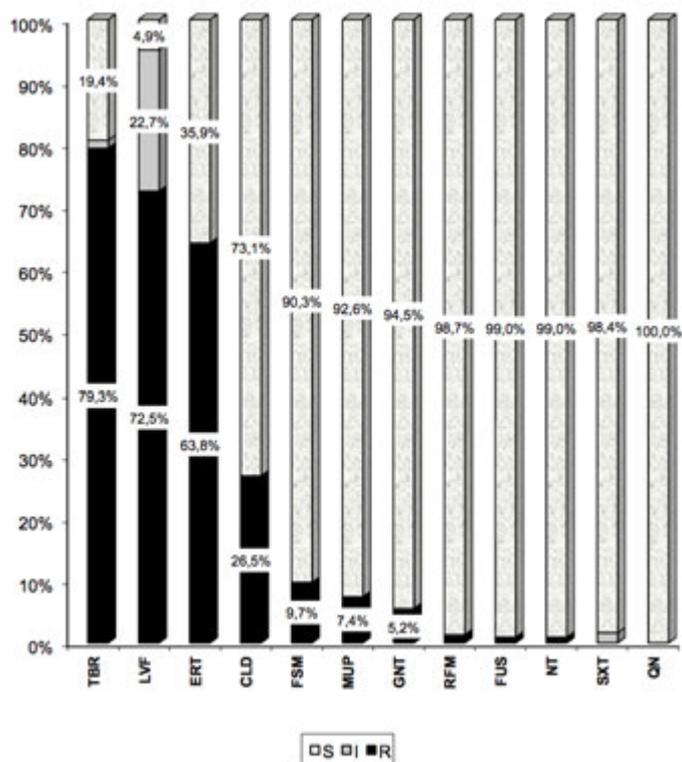


**Figura 1** Proporción de aislados SARM intrahospitalarios y extrahospitalarios para cada una de las AAM. \* Para el estudio del carácter Intrahospitalario/Extrahospitalario de SARM, no se tienen en cuenta los aislados (n=25) correspondientes a screening de "frotis nasal" remitidas por el Área de HIC, pues no se consideran productoras de infección.

## RESULTADOS

La incidencia y prevalencia de la infección producida por SARM, obtenidas para toda la región y en las diferentes AAM, se muestra en la tabla 2.

El tipo de muestra donde se aísla con mayor frecuencia



**Figura 2** Ratios de sensibilidad obtenidos para los antibióticos no específicos para la infección SARM. R: Resistente. I: Intermedio. S: Sensible

**Tabla 3** Resumen de estadísticos descriptivos obtenidos para antibióticos específicos en la infección por SARM.

	TIGECICLINA	DAPTOMICINA	VANCOMICINA	LINEZOLID
Mediana (mg/L)	0,19	0,125	1	0,75
Media (mg/L)	0,186	0,146	1,176	0,96
Desv. típ.	0,06	0,09	0,34	0,43
Mínimo	0,064	0,047	0,38	0,38
Máximo	0,38	1,5	2	2

SARM es el exudado (44%), seguido a distancia por la muestra respiratoria (21%), orina (12%) y hemocultivo (9%). Recibimos aislados de otros tipos de muestra como catéter intravascular o hueso, pero su proporción es mínima en comparación con las cuatro mayoritarias.

En la figura 1, se muestran los porcentajes de aislamientos intrahospitalarios y extrahospitalarios obtenidos en cada una de las AAM y para toda Extremadura.

Los resultados de sensibilidad obtenidos mediante AST-588 se muestran en la figura 2. El patrón de multiresistencia más frecuente que es el que incluye a tobramicina-levo-

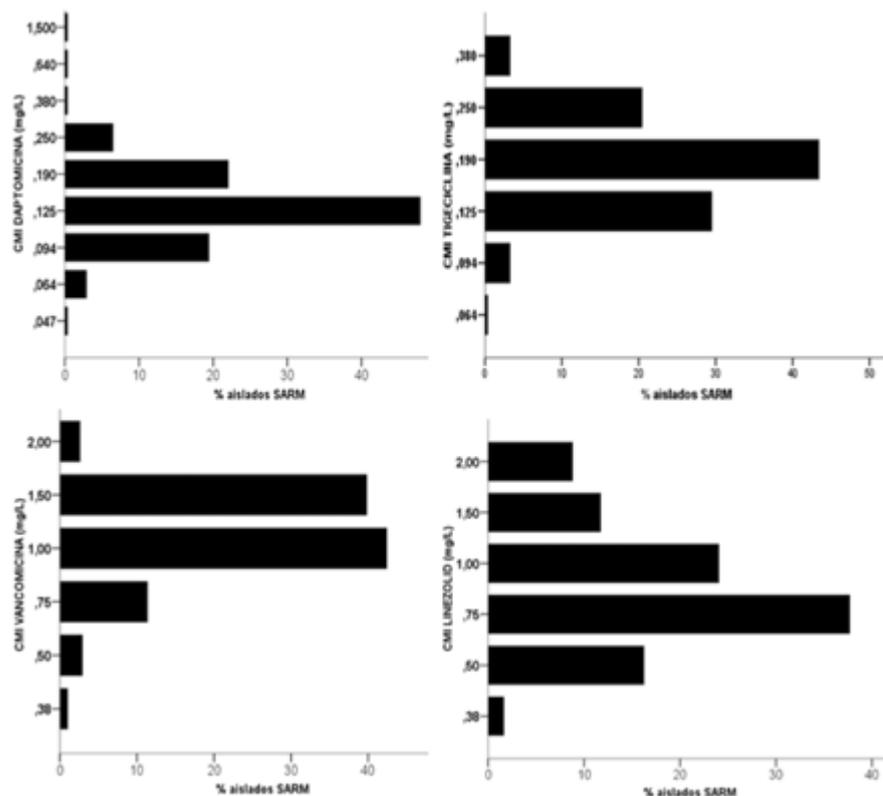
floxacino-eritromicina (44%, 136 aislados), seguido del que incluye tobramicina-eritromicina-clindamicina (20%, 63 aislados).

Tomando como referencia los puntos de corte en los valores de CMI dados por EUCAST ([http://www.eucast.org/mic\\_distributions/](http://www.eucast.org/mic_distributions/)), se confirma la ausencia de cepas resistentes a linezolid, tigeciclina, vancomicina y daptomicina, en Extremadura (tabla 3 y figura 3). Sin embargo, se registra un importante porcentaje de cepas SARM con sensibilidad disminuida a vancomicina (CMI>1 mg/L) (SDV), con el 42,4% de los aislados.

El análisis de los perfiles obtenidos mediante PFGE tras digestión con la enzima Sma I, reveló la existencia de 27 patrones, y por tanto la existencia de 27 genotipos diferentes (tabla 4 y figura 4). Más de la mitad de los aislados, un 54%, se agruparon en sólo 3 genotipos: E8a (25%), E7b (17%) y E7a (12%). El 46% restante se distribuye en 24 genotipos distintos. De éstos, 8 genotipos se corresponden

con un patrón de bandas con nombre asignado y descritos en estudios previos: E8b (8%), E10 (6%), E20 (4%), E13 (3%), A1 (1%), E16 (1%), E19 (1%), E17 (1%); mientras que obtenemos hasta 16 patrones con perfiles esporádicos y representados únicamente por un aislado, con la excepción de 3 patrones que se repiten en más de un aislado. Estos últimos reciben el nombre de "esporádico" seguidos de un número según el orden de aparición. Así observamos el Esporádico 1 (3% de los aislados), Esporádico 2 (3% de los aislados), y Esporádico 3 (2% de los aislados). A los demás patrones esporádicos, obtenidos cada uno en único aislado, no se les asignan sufijo identificativo concreto (tabla 4).

Los resultados de la distribución de los diferentes pulsotipos y su frecuencia, obtenida en cada una de las AAM, se resume en la tabla 5 y figura 5. Al realizar el estudio post-hoc de comparación por pares entre las diferentes AAM por el método *False Discovery Rate* (FDR)<sup>21</sup>, no se obtienen diferencias significativas entre ninguna de estas AAM. La realización de esta comparación por pares con el estadístico Exacto de Fisher (menos ajustado que el FDR), reporta algunos valores significativos, que demuestran la existencia de algunas tendencias que conviene destacar:



**Figura 3** Distribución de valores de CMI mostrados por los aislados SARM, para los antibióticos tigeciclina, linezolid, daptomicina, vancomicina.

- Existen importantes diferencias entre el patrón de genotipos obtenido en el área HIC, donde E8a es el predominante, y los obtenidos en las áreas HLLZ y HCC, donde predominan E8b y E7a, y E8a ni siquiera se detecta.

- Los patrones genotípicos de las áreas HSPA y HVP muestran gran disparidad, mostrándose los pulsotipos E8a y E7b, respectivamente, como los claros dominantes.

- Los patrones genotípicos de las áreas HLLZ y HDBV muestran grandes diferencias, siendo los tipos predominantes E7a y E8b en la primera, y E8a y E7b en la segunda.

- El patrón de genotipos obtenido en el área HCC es muy distinto al obtenido en el área HDBV. En el área HCC, el perfil dominante es claramente el E8b genotipo del que por el contrario no se ha clasificado ningún aislado en el área HDBV.

Todos los aislados de los genotipos E8b y E20 presentan SDV, resultando esta proporción del 100% en E8b significativamente superior con respecto a las proporciones obtenidas en los pulsotipos E10 (33%;  $p=0,015$ ) y E8a (52%;  $p=0,030$ ) (tabla 6).

## DISCUSIÓN

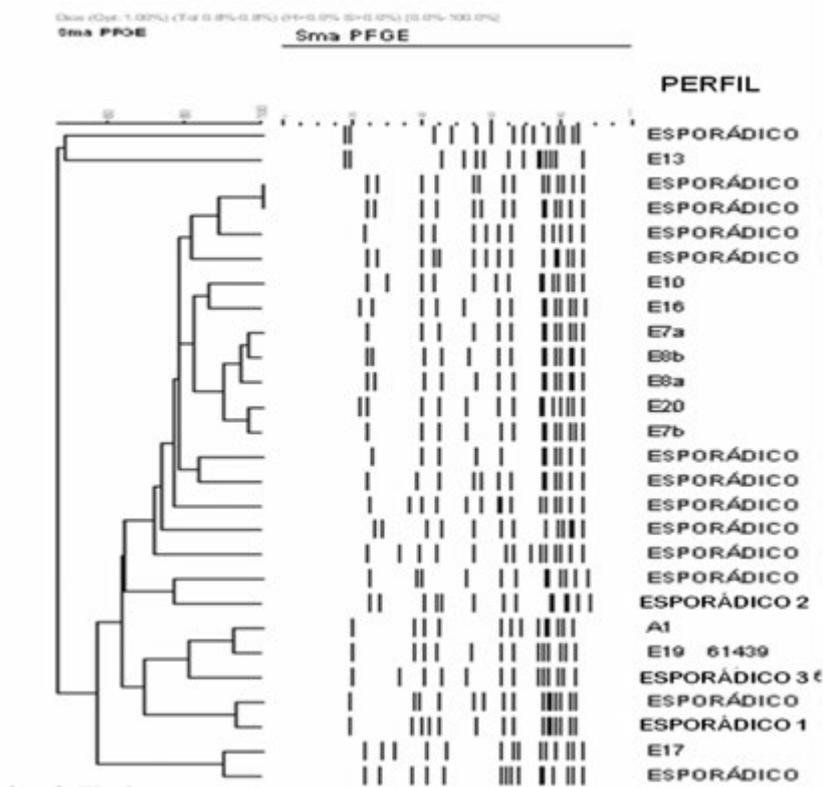
De acuerdo a los resultados publicados en el último estudio multicéntrico realizado por el Grupo Español para el Estudio

de Estafilococos<sup>15</sup>, esperábamos obtener un elevado ratio de prevalencia de SARM en Extremadura, pues este estudio cifra en un 34,7% el ratio de SARM con respecto al total de *S. aureus*, para el área geográfica constituida por Extremadura y Castilla-León. Esto significa un porcentaje muy por encima del atribuido por el mismo estudio para todo el país, un 29,2%. Sin embargo, nuestro estudio muestra una prevalencia de SARM para Extremadura de 20,2%. Entendemos que esta discrepancia pueda deberse a la suma de dos factores: a) elevada prevalencia de SARM en la Comunidad de Castilla-León (no existen estudios al respecto), siendo así la principal responsable del ratio tan alto asignado al área geográfica Castilla-León / Extremadura; b) la distancia temporal de cuatro años entre la muestra de nuestro estudio, año 2010, y la del estudio multicéntrico, año 2006, durante la cual habría descendido la incidencia de SARM. Esta última reflexión se apoya en los datos ofrecidos por este último estudio multicéntrico, en relación a una

cierta estabilización en España de la prevalencia de SARM. Entre los años 1996 al 2002, se pasó del 17,9% al 31,2% respectivamente, sin embargo en el año 2006, se obtuvo un 29,2%<sup>8</sup>. Los resultados del último estudio publicado por la Agencia Europea de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana<sup>22</sup> con casi 2000 aislados testados, sitúan la prevalencia de SARM en España en un 25,3%, confirmando el estancamiento (26% en el año 2009, y 27% en el año 2008), y situándose lejos de los porcentajes de SARM mostrados por países próximos como Italia o Grecia, con un 36,5 y 39,2% respectivamente. Sin embargo, estos ratios contrastan con las bajas tasas de SARM observadas en la mayoría de los países del norte de Europa (Dinamarca, 1,5%, Noruega, 0,6% o Suecia, 0,5%). Probablemente, esto significa que existe un gran margen para la reducción de las tasas de SARM en los hospitales españoles, incluidos los extremeños, y que hay que seguir haciendo esfuerzos en el control de la infección por SARM. De las 8 AAM en las que se divide Extremadura, cuatro de ellas se sitúan por encima del ratio medio regional. Son las áreas de Navalmoral de la Mata, Badajoz, Coria y Don Benito-Villanueva. Ésta última es la que presenta una mayor prevalencia, con un 35%.

El tipo de muestra de la que procede el aislado SARM, nos da una idea de la patología asociada. Así, siendo el exudado el tipo de muestra claramente predominante en nuestro estudio





**Figura 4** Dendrograma que muestra la relación grupal entre los diferentes pulsotipos descritos y una representación del patrón de bandas correspondiente a cada pulsotipo

**Tabla 5** Perfiles genotípicos (pulsotipos) SARM y número de aislados, obtenidos en cada una de las AAM.

ÁREA	PULSOTIPO (nº aislados)
HIC	<b>E8a(7)</b> , E7a(2), E7b(2), E13(2), E10(2), ESP2(1), ESP1(1), ESP(1), ESP(1), ESP(1), ESP(1), ESP(1), ESP(1)
HSPA	<b>E8a(8)</b> , E7b(3), E20(3), E8b (2), A1(1), E10(1), E17(1), ESP(1), ESP(1), ESP(1), ESP(1), ESP(1)
HDBV	<b>E8a(6)</b> , E7b(5), E10(2), E7a(1), E16(1), ESP1(1), ESP(1)
HLLZ	<b>E8b(3)</b> , E7a(3), E7b(2), ESP3(2), ESP2(1), ESP(1)
HM	<b>E7a(4)</b> , E7b(1), E8a(1), E10(1), E20(1), ESP1(1), ESP(1)
HVP	<b>E7b(3)</b> , E8a(2), E7a(2), E8b(1)
HCANM	<b>E8a(1)</b> , E7b(1), E13(1), ESP2(1)
HCC	<b>E8b(2)</b> , E19(1)

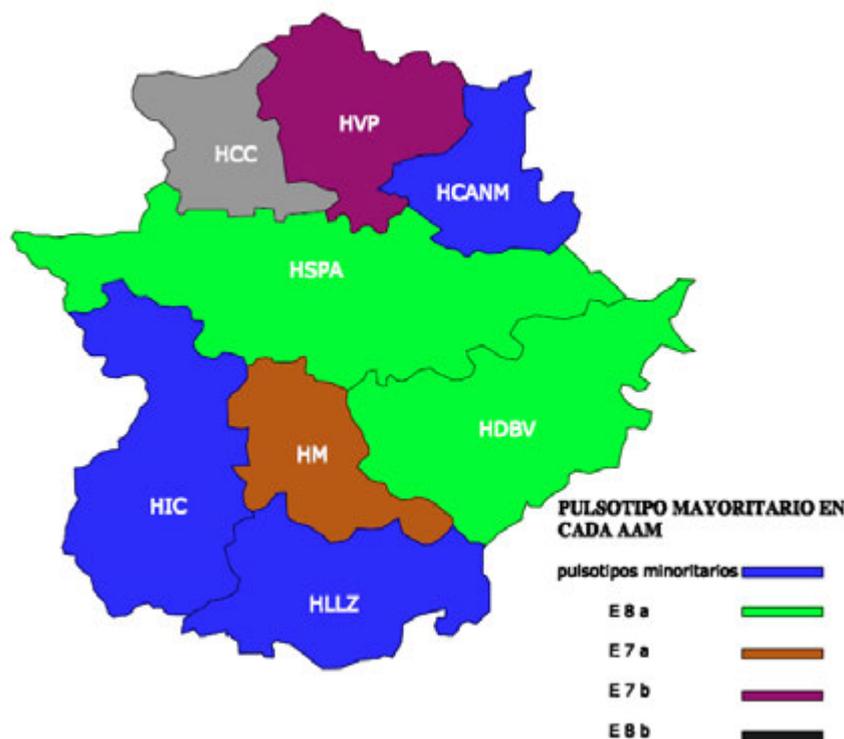
En negrita los pulsotipos mayoritarios.

ta, sobre todo ante la insistencia de publicaciones que hacen referencia a la descripción en España de cocos gram positivos, como *S.aureus* (sensible a meticilina)<sup>26</sup>, *Enterococcus*<sup>27</sup> o cepas de *Staphylococcus coagulans* negativos<sup>28</sup> (éstas en Extremadura), resistentes a linezolid.

Otra de las consecuencias de la multiresistencia antibiótica de las cepas SARM, ha sido el incremento en el consumo de glucopéptidos, lo que ha traído como consecuencia la aparición de cepas SDV (CMI 1-2 mg/L). El porcentaje de estas cepas obtenido en nuestro estudio es del 42,4%, resultado preocupante, pues sostiene que cerca de la mitad de las cepas SARM productoras de infección en Extremadura son susceptibles de asociarse a fracaso terapéutico al tratarse con vancomicina. De ellas, solo 8 cepas (6%) presentan una CMI de 2 mg/L, similar porcentaje (4,4%, de 135 aislados) que el observado en España en el estudio multicéntrico de 2006<sup>15</sup>. El resto presentan una CMI de 1,5 mg/L. En cualquier caso, ante estos resultados, es necesario alertar a los responsables clínicos de la región sobre la importancia del valor de CMI para vancomicina en SARM. Por el contrario, no hemos encontrado en nuestro estudio ninguna cepa VRSA ( $\geq 16$  mg/L) o VISA (CMI  $\geq 4$  mg/L), coincidiendo con lo descrito hasta ahora para el resto del país. Pero igualmente

debemos permanecer alerta, pues en Europa se han descrito cepas SARM con resistencia intermedia, en Francia<sup>29</sup>, Alemania<sup>30</sup>, Reino Unido<sup>31</sup> y Polonia<sup>32</sup>.

Comparando los resultados de genotipaje SARM que obtenemos con los reportados por el último estudio multicéntrico realizado en España<sup>19</sup>, observamos que se identifica un menor número de patrones diferentes (27 vs. 36), de los cuales, casi la mitad (13 pulsotipos) son perfiles esporádicos representados por un único aislado, ratio algo menor que el obtenido por el grupo de Vindel et al.<sup>19</sup>, donde de los 36 pulsotipos, 23 eran perfiles esporádicos. El resultado que si comparamos ambos estudios, es el claro predominio de los pulsotipos E7 y E8 dentro de la población SARM: 62% en Extremadura, 52% en el estudio multicéntrico nacional<sup>19</sup>. Dentro de los subtipos de estos pulsotipos, también de manera clara, obtenemos que el perfil E8a es el mayoritario en Extremadura con el 25% de los aislados. Resaltar la presencia de tres pulsotipos, con unos perfiles de



**Figura 5** | Pulstotipo predominante en cada AAM.

bandas no definidos hasta la fecha, que en conjunto representan el 7% de los aislados, y que se han denominado Esporádico 1 (3 aislados), Esporádico 2 y Esporádico 3 (con 2 aislados cada uno). Además, debemos destacar la importante progresión, que a juzgar por los resultados obtenidos, está teniendo el genotipo E20, que fue descrito en España por primera vez en cepas SARM del año 2006, con un 1,7% de los aislados<sup>19</sup> y en nuestro estudio aparece como sexto pulstotipo más frecuente, con el 4% de las cepas. En concordancia con lo descrito hasta la fecha, no hay aislamientos en Extremadura del pulstotipo E1 o clon Ibérico, y que fuera predominante en la población SARM de España a principios de la década de los 90<sup>19</sup>.

Los resultados en relación a la variabilidad genética de SARM entre las diferentes áreas AAM, denotan claramente una distribución enormemente heterogénea de este microorganismo en la región de Extremadura. De ahí, que no se haya conseguido asociar, de manera estadísticamente significativa, ningún pulstotipo a un AAM concreto. Esto puede ser debido al elevado número de comparaciones que hemos realizado en una muestra relativamente pequeña, entendiendo que los resultados del Test de Fisher marcan una tendencia que en estudios con tamaños muestrales más grandes se pueden llegar a corroborar. En cualquier caso, con los resultados de este trabajo y sólo desde un punto de vista descriptivo, podemos

comentar que el pulstotipo más abundante en Extremadura, E8a, es el predominante en las dos AAM que mayor población atienden (mayor cantidad de aislados SARM aportados al estudio), Cáceres y Badajoz, además de en AAM de Don Benito-Villanueva. Llama la atención, la situación epidemiológica de las AAM de Llerena y Mérida. Geográficamente se encuentran rodeadas por las AAM donde el E8a es claramente el clon dominante, sin embargo en Mérida éste solo representa un 10% de los aislados (a mucha distancia del E7a, que representa el 40%), y en Llerena ni siquiera se ha descrito su presencia. Esto es más chocante cuando existe un flujo constante de pacientes desde los centros hospitalarios de estas AAM con su hospital de referencia en Badajoz (Hospital Infanta Cristina) y viceversa. En Llerena predominan los pulstotipos minoritarios, al igual que en el AAM de Navalmoral de la Mata, aunque ambas áreas se encuentran geográficamente en polos opuestos, por lo que el flujo de pacientes hospitalizados entre

ambas áreas no parece la razón de dicha similitud. Los otros dos pulstotipos mayoritarios, el E7b y E8b, tienen cada uno también su área donde son predominantes: Plasencia y Coria, respectivamente. El hecho de que existan 5 situaciones distintas de predominancia de un pulstotipo SARM en 8 AAM diferentes, indica, no solo la gran heterogeneidad con la que SARM se distribuye en Extremadura, sino que además refleja que los centros hospitalarios de cada AAM son más estancos de lo que en principio puedan parecer, dificultando así la difusión hacia otras áreas del pulstotipo que en esa zona sea el predominante. La excepción a esto serían las áreas de Cáceres, Badajoz y Don Benito-Villanueva, entre las que el pulstotipo E8a circula abiertamente. Hasta la fecha no ha sido publicado ningún estudio acerca de la variabilidad clonal de SARM en alguna comarca, provincia o Comunidad Autónoma española.

En conclusión: la prevalencia de SARM en Extremadura se sitúa por debajo del ratio atribuido a toda España en los últimos estudios nacionales<sup>15, 22</sup>; se observa una mayor incidencia de las muestras respiratorias y de urocultivos que en estos estudios; casi la mitad de las infecciones son de adquisición extrahospitalaria, con claro predominio en las áreas de menor población; las proporciones de resistencias antimicrobianas muestran las mismas tendencias que en el resto del territorio nacional, sin detectarse resistencia a linezolid, daptomicina, ti-

**Tabla 6** Porcentaje de aislados con y sin sensibilidad disminuida a vancomicina (SDV) en cada uno de los genotipos mayoritarios.

		CMI Vancomicina	
		≤1 mg/L	>1 mg/L
E10	n° (%)	4 (66,7)	2 (33,3)
	% total	4	2
E7a	n° (%)	2 (16,7)	10 (83,3)
	% total	2	10
E7b	n° (%)	4 (23,5)	13 (76,5)
	% total	4,0	13,0
E8a	n° (%)	12 (48)	13 (52)
	% total	12	13
E8b	n° (%)	0 (0)	8 (100)
	% total	0	8
E20	n° (%)	0 (0)	4 (100)
	% total	0	4
Perfiles minoritarios	n° (%)	17(60,7)	11 (39,3)
	% total	17	11
TOTAL	n° (%)	39 (39)	61 (61)
	% total	39	61

En negrita, los porcentajes de cepas SDV (CMI > 1 mg/L) significativos en la comparación por pares con test Exacto de Fisher respecto al genotipo E8b.

geciclina o vancomicina, aunque si un elevado ratio de cepas SDV; y el genotipaje molecular muestra un predominio de los pulsotipos E8 y E7 e incidencia notable del E20.

## AGRADECIMIENTOS

Para la realización de este trabajo fuimos beneficiados con una beca (PRIS09034) otorgada por la Fundación para la Formación y la Investigación de los profesionales de la Salud de Extremadura (FUNDESALUD).

A las Unidades o Secciones de Microbiología de cada uno de los hospitales extremeños, por la recolección y envío de las cepas SARM. En especial a: Eugenio Garduño, del Hospital Infanta Cristina de Badajoz; Carmen González, del Hospital Don Benito-Villanueva; Rosario Sánchez, del Hospital de Llerena; Purificación Hernández, del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres; Pedro Aguirre, del Hospital Campo Arañuelo de Navalmoral de la Mata; Carlos García, del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia; e Isaías Montes, del Hospital Ciudad de Coria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Naimi TS, Le Dell K, Como-Sabetti K, Borchardt S, Boxrud D. Comparison of community- and health care-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-84
- Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:19-24.
- Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:398-408.
- Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3040-45.
- Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:325-32
- Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2137-45.
- Van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB. Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naïve patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:603-10.
- Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias grampositivas. *Med Clin (Barc)* 2010; 135:10-5
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López F. Actividad comparativa de la Daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y frente a estafilococos coagulasa negativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:13-6.
- Sánchez-García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010; 303:2260-64.
- Asensio A. Eficacia de las medidas de control para evitar la transmisión de SARM en las instituciones sanitarias. Una visión actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:147-8.
- Hacek DM, Suriano T, Noskin GA, Kruszynski J, Reisberg B, Peterson LR. Medical and economic benefit of a comprehensive infection control program that includes routine determination of microbial clonality. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 647-54.
- Shutt CK, Pounder J, Page S, Schaecher B, Woods G. Clinical evaluation of the Diversilab microbial typing system using repetitive-sequence based PCR for characterization of *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1187-92.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4240-45.
- Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus* spp. in Spain: present situation and evolu-

- tion of antimicrobial resistance (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:269-77.
16. Vindel A, Trincado P, Gómez E, Cabrera R, Boquete T, Solá C, et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol* 2006; 44:266-70.
  17. Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Gómez M, Lopez-Fabal F. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: sensibilidad a la daptomicina a lo largo de un periodo de 10 años (2001-2010). *Rev Esp Quimioter* 2011; 24:107-11
  18. Cuevas O, Cercenado E, Bouza E, Castellares C, Trincado P, Cabrera R, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a multicentre prevalence. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:250-6.
  19. Vindel A, Cuevas O, Cercenado E, Marcos C, Bautista V, Castellares C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: molecular epidemiology and utility of different typing methods. *J Clin Microbiol* 2009; 47:1620-7.
  20. Tenover FC, Arbeit R, Goering R, Mickelsen P, Murray B, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2233-9.
  21. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Soc Series B Stat Methodol* 1995; 57: 289-300.
  22. EARS (Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe). 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network.
  23. García-Rodríguez JA. Estudio multicéntrico de la actividad in vitro de Tigeciclina en aislados clínicos en 30 hospitales españoles. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:76-82.
  24. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 358:207-8.
  25. Hentschke M, Saager B, Horstkotte MA, Scherpe S, Wolters M, Kabisch H, et al. Emergence of linezolid resistance in a methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strain. *Infection* 2008; 36:85-7.
  26. Quiles-Melero I, García-Perea A, de Pablos M, Gómez-Gil R, Mingorance J. Resistance to linezolid in a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* clinical isolate without previous exposure to oxazolidinones. *Int J Med Microbiol* 2012; 302:145-7.
  27. Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, García-Arias A, Ubeda MG, Busselo MS, Cisterna R, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65:175-9.
  28. Fajardo M, Hidalgo R, Rodríguez S, Gaona C, Sánchez RM, Hernández R, et al. Actividad de vancomicina, teicoplanina y linezolid en *Staphylococcus coagulasa* negativos resistentes a meticilina en aislados de hemocultivos pediátricos. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:25-30.
  29. Ploy MC, Grélaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351:1212.
  30. Bierbaum G, Fuchs K, Lenz W, Szekat C, Sahl H-G. Presence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:691-6.
  31. Howe RA, Bowker KE, Walsh TR, Feest TG, MacGowan AP. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1998; 351:602.
  32. Krzysztoń-Russjan J, Gniadkowski M, Połowniak-Pracka H, Hagmajer E, Hryniewicz W. The first *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to vancomycin in Poland. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1065-9.

M. Pilar Barrufet<sup>1</sup>  
 Ester Vendrell<sup>1,2</sup>  
 Lluís Force<sup>1</sup>  
 Goretti Sauca<sup>3</sup>  
 Sandra Rodríguez<sup>1</sup>  
 Encarna Martínez<sup>1</sup>  
 Elisabet Palomera<sup>4</sup>  
 Mateu Serra-Prat<sup>4</sup>  
 Josep Anton Capdevila<sup>1,2</sup>  
 Jordi Cornudella<sup>5</sup>  
 Anabel Llopis<sup>6</sup>  
 M. Asunción Robledo<sup>7</sup>  
 Crisóstomo Vazquez<sup>8</sup>

## Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute care hospital and long-term care facilities located in the same geographic area

<sup>1</sup>Internal Medicine Unit, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Department of Medicine. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra (Cerdanyola del Vallès). Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Microbiology Laboratory. Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona, Spain.

<sup>4</sup>Epidemiology Unit, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona, Spain.

<sup>5</sup>Geriatrics, El Casal de Curació. Vilassar de Mar. Barcelona, Spain.

<sup>6</sup>Geriatrics, Antic Hospital de Sant Jaume, Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona, Spain.

<sup>7</sup>Geriatrics, Centre Geriàtric Maresme, Mataró. Barcelona, Spain.

<sup>8</sup>Geriatrics, Residència Geriàtrica l'Estada. Sant Andreu de Llavaneres. Barcelona, Spain.

### ABSTRACT

To determine the prevalence and risk factors (RF) for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) during stay in 1 acute care hospital (ACH) and 4 long-term care facilities (LTCF). After obtaining the informed consent, nasal and skin ulcer swabs were taken and a survey was conducted to determine RF for MRSA. Six hundred and ninety nine patients were included, 413 LTCF and 286 ACH patients and MRSA prevalence were 22.5% and 7.3% respectively. MRSA was located in the nares, skin ulcers, and in both in 61.4%, 21.1%, and 17.5%. Among MRSA carriers, 81% of the ACH and 66.7% of the LTCF patients were only colonized. The multivariate analysis for the ACH revealed the following factors to be associated with MRSA: referral from an LTCF (OR 4.84), pressure ulcers (OR 4.32), a Barthel score < 60 (OR 2.60), and being male (OR 5.21). For the LTCF: urinary catheterisation (OR 3.53), pressure ulcers (OR 2.44), other skin lesions (OR 2.64), antibiotic treatment in ≤ 6 months, (OR 2.23), previous MRSA colonization (OR 2.15), and a Barthel score <20 (OR 1.28). Molecular typing identified 2 predominant clones Q, P, present in all centres. No relationship was found between clones and antibiotic susceptibility.

In conclusion: MRSA prevalence is high in all centres but is 3 times greater in LTCF. The risk factors most strongly associated with MRSA were pressure ulcers and a stay in an LTCF. We propose preventive isolation in these cases.

**Keywords:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, prevalence, risk factors, acute care hospital, long-term care facilities

### Prevalencia y factores de riesgo de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en un hospital de agudos y cuatro centros sociosanitarios de una misma área geográfica

#### RESUMEN

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia y factores de riesgo de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) en 1 hospital de agudos y 4 centros socio sanitarios (CSS) de la misma área geográfica. Después de obtener el consentimiento informado de los pacientes se efectuó un frotis nasal y de úlceras cutáneas a los pacientes ingresados en las 5 instituciones. Al mismo tiempo se pasó un cuestionario para establecer los factores de riesgo de SARM. Se estudiaron 699 enfermos, 413 en los CSS y 286 en el hospital. La prevalencia de SARM en los CSS fue del 22,5% y del 7,3% en el hospital. Las localizaciones fueron nasal 61,4%, úlceras de decúbito 21,1% y ambas localizaciones 17,5%. El 81% de los portadores de SARM en el hospital y el 66,7% en los CSS estaban exclusivamente colonizados. El análisis multivariado en el hospital mostró que eran factores independientemente asociados a SARM: proceder de un CSS o residencia (OR 4,84), tener úlceras de decúbito (OR 4,32), un índice de Barthel <60 (OR 2,60) y ser varón (OR 5,21). En los CSS los factores independientemente asociados a SARM eran el sondaje urinario (OR 3,53), las úlceras de decúbito (OR 2,44) y otras lesiones cutáneas (OR 2,64), haber tomado antibióticos en los últimos 6 meses (OR 2,23), la colonización previa por SARM (OR 2,15) y un índice de Barthel < 20 (OR 1,28). Mediante tipificación molecular se han identificado 2 clones epidémicos predominantes Q y P distribuidos en todos los centros. No se ha observado relación entre los genotipos y la sensibilidad antibiótica.

Conclusión: La prevalencia de SARM es alta en los 5 centros, siendo en los CSS tres veces superior a la del hospital. Las úlceras de decúbito y proceder de un CSS son los factores más fuertemente asociados a SARM por lo que proponemos que un aislamiento preventivo en estos pacientes.

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, prevalencia, factores de riesgo, hospital agudos, centros socio sanitarios

Correspondence:  
 M. Pilar Barrufet  
 Internal Medicine Unit, Hospital de Mataró  
 C/ Cirera sn. Mataró, 08304. Barcelona, SPAIN  
 Phone: +34 93 741770 Fax +34 93 7417702  
 E-mail: mbarrufet@csdm.cat

## INTRODUCTION

*Staphylococcus aureus* (SA) is an easily-transmitted, colonizing microorganism of the skin and mucosa. Its presence in the skin has been linked to a greater risk of infection<sup>1</sup>, principally in patients with underlying diseases and/or patients undergoing invasive procedures<sup>2</sup>.

The first strains of methicillin-resistant SA (MRSA) appeared in the 1960s. As MRSA spread from hospital to hospital, it increasingly became a source of nosocomial infection. MRSA is particularly likely to develop in older patients or patients with debilitating illnesses, causing skin and other serious infections<sup>3</sup>. In the 1990s, MRSA resistance to other antibiotics—such as macrolides, quinolones, aminoglycosides, rifampicin and glycopeptides—developed<sup>4,5</sup>.

The ageing of the population and the chronicity of certain diseases have led to more patients being institutionalized in chronic care facilities. Colonization by MRSA is by now endemic in these institutions, with prevalence reported to be in the order of 20–25%<sup>6</sup>. These institutions have thus developed into important reservoirs of the microorganism and a potential source for spreading MRSA in both hospitals and the community.

Although the literature describes risk factors for colonization by MRSA, colonization prevalence tends to vary according to geographic area, type of healthcare institution, and the characteristics of the population receiving care. If a known carrier of MRSA is to be hospitalized, precautionary steps can be taken to minimize the spread of MRSA. Precautionary measures can also be implemented on the basis of an awareness of the factors that entail a high risk of colonization, even when it is not known whether or not a given patient is a carrier<sup>7–11</sup>.

This study was designed to assess the prevalence and risk factors for MRSA in patients during stay in 1 acute care hospital (ACH) and 4 long-term care facilities (LTCF) in Barcelona (Spain). Patients from the 4 LTCF are referred to the ACH, and ACH patients are discharged to the LTCF for sub-acute and chronic treatments.

## METHODS

A cross-sectional study was conducted in December 2003 in the Hospital de Mataró (342 beds for acute patients) and in 4 long-term care centres (421 beds—ranging from 73 beds in the smallest centre to 124 beds in the largest centre).

The study was approved by the hospital Ethics and Clinical Research Committee. All patients

agreed to participate in the study. Informed consent was obtained from the patients or, in the case of impaired mental state, from the responsible family member. After obtaining the informed consent, nasal and skin ulcer samples were taken from each patient and an epidemiological survey was administered in order to determine prevalence of MRSA colonization or infection during stay in the health care centres included in the study, and the factors related to the same.

The epidemiological survey, which was administered by the same medical staff, consisted of an interview and a structured review of patient medical records. In the case of patients with neurological diseases, who were not able to take part, the survey was given to the family member responsible for the patient.

The epidemiological survey and the samples were obtained over a period of 15 days. Each bed was visited, and the patient examined, only once. Empty beds were not returned to. The hospital has all medical and surgical specialties, except thoracic and cardiac surgery and neurosurgery. All departments except pediatrics were included. Functional status was measured with the Barthel scale which classifies patients in the following dependency order: independent (score 100), slight (score 61–99), moderate (score 41–60), high (score 21–40) and severe (0–20).

A distinction was drawn between colonization and infection in accordance with CDC criteria<sup>12</sup>.

Microbiological Studies: The same nursing staff took nasal and skin ulcer samples in each centre. The samples were obtained by means of a swab introduced in a tube containing a transport Stuart medium and were analyzed in the hospital microbiology laboratory.

The samples were routinely cultured by seeding in Colum-

**Table 1** Sex, age, and MRSA location for ACH and LTCF patients

	All Patients n=699	ACH Patients n=286	LTCF Patients n=413	P
Patients with MRSA	114	21 (7.3%)	93 (22.5%)	<0.001
Women	55.3%	48.9%	60.8%	
Age (mean±SD)	76.1±11.9	72.9±13.3	76.6±12.9	
Pressure ulcers	111(15.9%)	21(7.3%)	90 (21.8%)	<0.001
Location				
Nares only	70 (61.4%)	13 (62%)	57 (61.3%)	
Pressure ulcers only	24 (21.1%)	2 (9.5%)	22 (23.6%)	
Both locations *	20 (17.5%)	6 (28.5%)	14 (15.1%)	
Colonization	70%	81%	66.7%	
Infection	30%	19%	43.3%	

\* Nares and pressure ulcers. ACH indicates acute care hospital; LTCF, long-term care facilities; SD, standard deviation

**Table 2** Factors associated with MRSA in the ACH: bivariate analysis

	OR	CI 95%	p
Referral from LTCF or residential centre	6.75	2.10-21.67	0.004
LTCF or residential centre admission, last 5 years	5.73	2.15-15.25	<0.001
Pressure sores	5.67	1.94-16.51	<0.001
Barthel score<60	3.19	1.14-8.89	0.027
Being male	2.72	1.02-7.22	0.038
Hospital admission, last year (risk per day's stay)	1.05	1.01-1.09	0.017

ACH indicates acute care hospital; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LTCF long-term care facilities

**Table 3** Factors associated with MRSA in LTCF: bivariate analysis

	OR	CI 95%	p
Vesical catheterisation	7.18	3.06-16.88	<0.001
Nasogastric catheterisation	7.13	1.28-39.59	0.033
Previous MRSA colonization	4.67	1.79-12.20	0.001
Pressure ulcers	4.28	2.42-7.56	<0.001
Other skin lesions	3.50	1.70-7.18	<0.001
Treatment with antibiotics, last 6 months	2.65	1.63-4.29	<0.001
Treatment with quinolones, last 6 months	2.13	1.14-3.98	0.017
Barthel score<20	2.10	1.20-3.69	0.046

LTCF indicates long-term care facilities, OR, odds ratio; CI, confidence interval.

bia blood-agar and blood-agar supplemented with antibiotics (Columbia CAN agar) for 48 hours. Isolates identified as SA underwent an antibiogram using the disk diffusion technique and applying the CLSI criteria guidance<sup>13</sup>. All the strains were typed by DNA analysis based on pulsed-field electrophoresis (genotyping was performed by macrorestriction analysis of *Sma*I-digested DNA by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)<sup>14</sup>.

We analyzed the prevalence of MRSA, MRSA infection/colonization sites, and the infection and colonization percentages. A descriptive analysis was also made of the sensitivity and clone distribution patterns. A bivariate analysis was conducted in order to study the MRSA risk factors. For the categorical variables we used the chi-square test or Fisher exact test, and for the continuous variables we used the Student t test (for normally distributed variables) or Mann-Whitney U test (for non-normally distributed variables). The odds ratio (OR) for a confidence interval of 95%, was used as an association measure, estimated using logistic regression. All variables that were significant in the bivariate analysis were included in the multivariate analysis.

Patient Evaluation and Interventions: pre-established con-

trol measures were applied to the MRSA carriers at each centre, namely isolation and nasal decontamination. Patients with MRSA infections according to CDC criteria<sup>12</sup> were treated with antibiotics.

## RESULTS

A total of 699 patients were included in the study, 413 (59.1%) of whom were LTCF patients and 286 (40.9%) of whom were ACH patients. Women represented 58.1% of the total and mean age was 72.6±16.5 years (range 16.8-101.6).

Of the 413 LTCF patients, 63.4% were women, and mean age was 76.6±12.9 years. Of the 286 ACH patients, 50.3% were women, and mean age was 66.3±19.2 years ( $P<0.001$ ). Given that the backgrounds and clinical characteristics of the ACH and LTCF patients were statistically different, the study of MRSA risk factors was performed separately for the 2 populations.

MRSA was isolated in 114 colonized or infected patients, 21 (18.4%) in the ACH and 93 (81.6%) in the LTCF ( $P<0.001$ ). MRSA prevalence in the ACH was 7.3%, and in the LTCF was 22.5% (35.5%, 25.8%, 21.5% and 17.2% in each of the centres). Sex, age, proportion of patients with pressure ulcers and MRSA location for all included patients are shown in table 1.

The factors associated with MRSA in the bivariate analysis for the ACH and LTCF are shown in tables 2 and 3. In the ACH the multivariate analysis showed that the following factors were independently associated with MRSA: referral from a LTCF (OR 4.84), pressure ulcers (OR 4.32), a Barthel score < 60 (OR 2.60), and being male (OR 5.21) (table 4). In the LTCF multivariate analysis the factors independently associated with MRSA were: urinary catheterisation (OR 3.53), pressure ulcers (OR 2.44), other skin lesions (OR 2.64), antibiotic treatment within the previous 6 months (OR 2.23), previous MRSA colonization (OR 2.15), and a Barthel score < 20 (OR 1.28) (table 5).

Antibiotic sensitivity was studied for 155 strains, 38% of which were sensitive to erythromycin, 78% to clindamycin, 81% to gentamicin, and 100% to trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampin, and vancomycin. All the strains were resistant to ciprofloxacin. Molecular typing of all the strains was performed by DNA analysis based on pulsed-field electrophoresis. The following clones were detected: Q, 53.8%; P, 27.6%; 1, 10.9%, and 2, 3, 4 and 5, 7.7%. Clone Q was the most frequent in all the LTCF, and constituted 94.4% of all the clones detected at these centres. Clone P was also prevalent in 3 of the centres, being detected in around 41% of cases. Clone 1 was prevalent

	OR	CI 95%	p
Being male	5.21	1.38-19.65	0.015
Referral from LTCF or residential centre	4.84	1.00-23.51	0.050
Pressure sores	4.32	1.14-16.70	0.032
Barthel score<60	2.60	0.87-7.79	0.087

ACH indicates acute care hospital; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LTCF, long-term care facilities.

	OR	IC 95%	p
Vesical catheterisation	3.53	1.36-9.18	0.009
Other skin lesions	2.64	1.09-6.41	0.003
Pressure ulcers	2.44	1.25-4.76	0.009
Treatment with antibiotics, last 6 months	2.23	1.31-3.79	0.003
Previous MRSA colonization	2.15	0.71-6.44	0.174
Barthel score<20	1.28	0.69-2.39	0.438

LTCF indicates long-term care facilities OR, odds ratio; CI, confidence interval

in 1 LTCF in 32% of all cases. In the ACH, clones P and Q predominated, constituting 45.7% and 42.9% respectively of all clones detected. No relationship could be established between genotypes and antibiotic susceptibility.

## DISCUSSION

Few studies have been conducted in Spain on the prevalence of MRSA in ACH and LTCF, nor is it known to what degree LTCF have a bearing on the spread of MRSA to ACH and to the community<sup>14,15</sup>.

The main strategy currently applied in Spanish hospitals and aimed at restricting the spread of MRSA is to monitor clinical samples that result positive for MRSA. A recently published study reveals that there are considerable differences among Spanish hospitals in applying MRSA control measures<sup>15</sup>.

The results of our study indicate that MRSA prevalence is high, particularly in LTCF, with a prevalence rate—for our study—that was 3 times higher than in the ACH. These data, which corroborate the conclusions of other studies<sup>6,16-18</sup>, attest to the fact that LTCF act as a reservoir for the SA microorganism and may contribute to the spread of MRSA in ACH and in the community.

In our study, the percentage of LTCF patients with MRSA identified as having infections is 33.3%, a higher percentage than described in other series of geriatric patients<sup>16</sup>. That

a high level of infection may be associated with long-term colonization in LTCF patients is a conclusion which is corroborated by Muder et al,<sup>19</sup> who monitored patients admitted to LTCF over a period of 2 years and observed that colonization both preceded and increased the risk of infection (OR 3.7).

Confirming other studies<sup>20,21</sup> our results show that pressure ulcers, urinary catheterisation, treatment with antibiotics, and previous colonization are risk factors associated with MRSA in LTCF. Our finding of an association between colonization and poor functional status is also corroborated elsewhere<sup>18</sup>. With regard to antibiotic use, some studies have reported an association between MRSA colonization and the use of fluoroquinolones<sup>22</sup>. In our series, quinolone administration was not a factor that was independently associated with MRSA, although, when patients had taken quinolones, the relative risk of MRSA was 2.13. Pressure ulcers, poor functional status, being referred by an LTCF and being male were also independently associated with MRSA in ACH. Although this last finding corroborates those of other authors<sup>9,11</sup>, the reason for the association is uncertain, and in an analysis of factors associated with sex, such as smoking and chronic obstructive bronchopneumopathy we found no confounding variable.

Most authors agree that patients colonized by MRSA have higher incidence of staphylococcal infections than non-colonized patients<sup>7,8</sup>. In an observational study of patients with first-time MRSA colonization, Huang et al<sup>8</sup> observed that, over a monitoring period of 18 months, 29% of patients had become infected due to SA. Identifying patients exposed to a greater risk of colonization would enable suitable control mechanisms to be established. MRSA screening in intensive care units has been shown to be cost effective<sup>23</sup>. However, screening in emergency departments is another matter, given that the circumstances in which care is provided imply significant functional difficulties and increased costs. Establishing which patients are at a high risk of being MRSA carriers would indicate when screening was appropriate. Given that, in our study, the existence of pressure ulcers and referral from a LTCF are both strongly associated with MRSA, we are of the opinion that patients with either of these risk factors should be screened for MRSA prior to admission to hospital. Preventative isolation is advisable until potential MRSA-carrier status has been established.

All the strains studied were resistant to ciprofloxacin, thus corroborating the high degree of resistance to quinolones described in other studies<sup>24</sup>. The clones Q, P were the most frequent detected in PFGE. These two predominant genotypes have been previously described as belonging to the clonal complex CC5<sup>25</sup> related with the pediatric clone ST5-IV<sup>26</sup>. The

first clones isolated from this clonal complex appeared in Spain in 1996<sup>14</sup>. About 18% of the strains (clones 1, 2, 3, and 4) could not be typed by pulsed-field electrophoresis with genes previously described.

For patients at a high risk of MRSA, sensitivity patterns need to be taken into account when empirically choosing an antibiotic to treat infection. Given that 100% of the strains were sensitive to rifampin and cotrimoxazole for our series, the combination of these antibiotics may represent an alternative therapy choice in certain circumstances in patients for which there is no suspicion of bacteraemia.

In conclusion, MRSA prevalence in the ACH and LTCF analyzed in our study is high. Given that pressure ulcers and stays in an LTCF are the 2 factors most strongly associated with colonization, it would seem logical to recommend systematic MRSA screening and preventative isolation of these categories of patients while awaiting screening results.

## ACKNOWLEDGMENTS

Maria Ángeles Dominguez is thanked for her help in pulsed-field electrophoresis performance.

## REFERENCES

1. Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1995; 31: 13-24.
2. Musher DM, Lamm N, Darouiche RO, Young EJ, Hamill RJ, Landon GC. The current spectrum of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 186-208.
3. Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (suppl. 4): 33-42.
4. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saez JA, Baquero F and EARSS group. Antibiotic resistance in blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 31 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000). *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 361-65.
5. Liñares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 4): 8-15.
6. Mulhausen PL, Harrell LJ, Weinberger M, Kochersberger GG, Feussner JR. Contrasting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in Veterans Affairs and community nursing homes. *Am J Med* 1996; 100: 24-31.
7. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effects on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 776-82.
8. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003; 36(3):281-85.
9. Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, Bell M, Jarvis WR. Prevalence and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 409-14.
10. Lucet JC, Grenet K, Armand-Lefevre L, Harnal M, Bouvet E, Regnier B et al. High prevalence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission in elderly patients: implications for infection control strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 121-26.
11. Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 2006; 119: 15-23.
12. Horan TC, Andrus M, Dudeck M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fourteenth Informational Supplement M100-S14. NCCLS, Wayne, PA, USA, 2003.
14. Vindel A, Trincado P, Gomez E, Cabrera R, Boquete T, Solá C et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish Hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 266-70.
15. Rodriguez-Baño J, Millán AB, Dominguez MA, Almirante B, Cercenado E, Padilla B, et al. Medidas de control de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en hospitales españoles. Encuesta del proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2006; 24: 149-56.
16. Bradley SF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing homes. *Epidemiology, prevention and management. Drugs Aging* 1997; 10: 185-98.
17. O'Sullivan NP, Keane CT. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among nursing home residents. *J Hosp Infect* 2000; 45: 206-10.
18. Eun SH, Lee YS, Cha JO, Yoo Ji, Lee JG, Lee HJ et al. The point prevalence and associated factors of nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in eight geriatric hospitals in Korea. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 81-83.
19. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA et al. Methicillin-resistant *staphylococcal* colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991; 114: 107-12.
20. Capitano B, Leshem OA, Nightingale CH, Nicolau DP. Cost effect of managing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 10-16.
21. Mendelson G, Yearmack Y, Granot E, Ben-Israel J, Colodner R, Raz R. *Staphylococcus aureus* carrier state among elderly residents of a long-term care facility. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4: 125-27.
22. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D and French Fluoroquinolone Free Study Group. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 778-84.

23. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 1745-51.
24. Domínguez MA, Borraz C, González MP, Rodríguez Baño J, Martín R and REIPI/GEIH/GEMARA Group. Sensibilidad antibiótica y características genotípicas de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22 (Supl 1):78-79.
25. Rodríguez-Baño J, Domínguez MA, Millán AB, Borraz C, González MP, Almirante B and REIPI/GEIH/GEMARA Group. Clinical and molecular epidemiology of community, health care-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1111-18.
26. Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2155-61.

Rafael Zaragoza<sup>1</sup>  
Ricard Ferrer<sup>2</sup>  
Emilio Maseda<sup>3</sup>  
Pedro Llinares<sup>4</sup>  
Alejandro Rodriguez<sup>5</sup>  
on behalf of THE EPICO  
PROJECT GROUP\*

# EPICO 2.0 PROJECT. Development of educational therapeutic recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in critically ill adult patients in special situations

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Dr. Peset Valencia

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Mútua de Terrasa

<sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid

<sup>4</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

<sup>5</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Juan XXIII, Tarragona.

## ABSTRACT

**Introduction.** Although there has been an improved management of Invasive Candidiasis in the last decade, still controversial issues remain, especially in different therapeutic critical care scenarios.

**Objectives.** We sought to identify the core clinical knowledge and to achieve high agreement recommendations required to care for critically ill adult patients with Invasive Candidiasis for antifungal treatment in special situations and different scenarios.

**Methods.** Second Prospective Spanish survey reaching consensus by the Delphi technique, conducted anonymously by electronic e-mail in the first phase to 23 national multidisciplinary experts in invasive fungal infections from five national scientific societies including Intensivists, Anesthesiologists, Microbiologists, Pharmacologists and Infectious disease specialists, answering 30 questions prepared by a coordination group after a strict review of literature in the last five years. The educational objectives spanned four categories, including peritoneal candidiasis, immunocompromised patients, special situations and organ failures. The agreement among panellists in each item should be higher than 75% to be selected. In a second phase, after extracting recommendations from the selected items, a meeting was held with more than 60 specialists in a second round invited to validate the preselected recommendations.

**Measurements and Main Results.** In the first phase, 15 recommendations were preselected (peritoneal candidiasis (3), immunocompromised patients (6), special situations (3) and organ failures (3)). After the second round the following 13 were validated: **Peritoneal candidiasis (3):** Source control and early adequate antifungal treatment is mandatory; empirical antifungal treatment is recommended in secondary no-

socomial peritonitis with *Candidasp* colonization risk factors and in tertiary peritonitis. **Immunocompromised patients (5):** Consider hepatotoxicity and interactions before starting antifungal treatment with azoles in transplanted patients; treat candidemia in neutropenic adult patients with antifungal drugs at least 14 days after the first negative blood culture and until normalization of neutrophil count is achieved. Caspofungin, if needed, is the echinocandin with most scientific evidence to treat candidemia in neutropenic adult patients; Caspofungin is also the first choice drug to treat febrile candidemia; in neutropenic patients with candidemia remove catheter. **Special situations (2):** In moderate hepatocellular failure, patients with invasive candidiasis use echinocandins (preferably low doses of anidulafungin and caspofungin) and try to avoid azoles; in case of possible interactions review all of the drugs involved and preferably use Anidulafungin. **Organ failures (3):** Echinocandins are the safest antifungal drugs; reconsider the use of azoles in patients under renal replacement therapy; all of the echinocandins are accepted for the treatment of patients under continuous renal replacement therapy and do not require dosage adjustment.

**Conclusions.** Treatment of Invasive Candidiasis in ICU patients requires a broad range of knowledge and skills as summarized in our recommendations. These recommendations may help to optimize the therapeutic management of these patients in special situations and different scenarios and improve their outcome based on the DELPHI methodology.

**KEY WORDS:** Invasive candidiasis, Delphi technique, Non-neutropenic critically ill patients, educational project, recommendations

## PROYECTO ÉPICO 2.0. Desarrollo de unas recomendaciones terapéuticas educacionales mediante metodología DELPHI en pacientes críticos adultos no neutropénicos con candidiasis invasiva en situaciones especiales

### RESUMEN

**Introducción.** Aunque en la última década se ha mostra-

Correspondence:  
Rafael Zaragoza  
Servicio de Medicina Intensiva.  
Hospital Universitario Dr. Peset Valencia  
Avda Gaspar Aguilar, 90  
E- MAIL: zaragozar@ono.com  
PHONE: +34961622569 - FAX: +34961622433

do una mejoría en el manejo de la candidiasis invasiva, todavía existe controversia, especialmente en el tratamiento antifúngico en situaciones clínicas especiales.

**Objetivos.** Identificar los principales conocimientos clínicos y elaborar recomendaciones con un alto nivel de consenso, necesarios para la elección del tratamiento antifúngico en situaciones especiales en sus diversos escenarios en pacientes adultos críticos no neutropénicos con candidiasis invasiva.

**Métodos.** Cuestionario prospectivo español, que mide el consenso mediante la técnica Delphi, se realizó de forma anónima y por correo electrónico con 23 expertos multidisciplinarios nacionales, especialistas en infecciones fúngicas invasivas de cinco sociedades científicas nacionales, incluyendo Intensivistas, Anestesiólogos, Microbiólogos, Farmacólogos y Especialistas en Enfermedades Infecciosas que respondieron a 30 preguntas preparadas por el grupo de coordinación, tras una revisión exhaustiva de la literatura de los últimos cinco años. Los objetivos educativos contemplaron cuatro categorías, incluyendo candidiasis peritoneal, pacientes inmunodeprimidos, situaciones especiales y fracasos orgánicos. El nivel de acuerdo alcanzado entre los expertos en cada uno de las categorías debería superar el 75% para ser seleccionada. En un segundo término, después de extraer las recomendaciones de los temas seleccionados, se celebró una reunión presencial con más de 60 especialistas y se les solicitó la validación de las recomendaciones pre-seleccionadas.

**Mediciones y Resultados Principales.** En un primer término, se realizó una pre-selección de 15 recomendaciones (Candidiasis peritoneal (3), Pacientes inmunosuprimidos (6), Situaciones especiales (3), Fracasos orgánicos (3)). Después de la segunda ronda, las siguientes 13 recomendaciones fueron validadas: **Candidiasis peritoneal:** Debido al mal pronóstico de la peritonitis candidiásica, se recomienda un adecuado control del foco infeccioso junto a un tratamiento antifúngico precoz y apropiado. Se recomienda iniciar un tratamiento antifúngico empírico en pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y con factores de riesgo de colonización por *Candida* spp. o en aquellos pacientes con peritonitis terciaria. En la peritonitis candidiásica, se recomienda utilizar una equinocandina en los pacientes inestables o en aquellos que han recibido previamente azoles o en los que se aísla *Candida* spp. resistente a fluconazol. **Pacientes inmunodeprimidos.** En el tratamiento de la candidiasis invasora con azoles en un paciente con trasplante de órgano sólido, deben considerarse sus interacciones y hepatotoxicidad. En el paciente neutropénico, la duración del tratamiento de la candidemia debe ser de 14 días desde el primer cultivo negativo y hasta la normalización de la cifra de neutrófilos. En un paciente neutropénico con candidemia, caspofungina es la equinocandina con más respaldo científico. Caspofungina es la equinocandina de elección en la neutropenia febril con sospecha de candidemia. En un paciente neutropénico inestable con candidemia y catéter venoso central de fácil recambio, es aconsejable la retirada del mismo. **Situaciones especiales:** En el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes con disfunción hepática moderada (Child B) se recomienda utilizar equinocandinas (preferentemente

anidulafungina o caspofungina con ajuste de dosis) y se debe evitar el uso de azoles. Aunque las interacciones farmacológicas de las equinocandinas son pocas, se recomienda revisar la medicación concomitante y en caso de posible interacción, utilizar preferentemente anidulafungina. **Fracasos orgánicos:** 1.-En lo que a seguridad se refiere las equinocandinas son la familia de antifúngicos de primera elección. Todas las equinocandinas son iguales para el tratamiento de los pacientes que necesitan técnicas continuas de depuración extrarrenal y no precisan ajuste de dosis. El uso de azoles precisa importantes ajustes de dosis en el paciente en tratamiento con técnica continua o intermitente de depuración extrarrenal.

**Conclusiones.** El manejo de la candidiasis invasiva en pacientes de UCI requiere la aplicación de los conocimientos y destrezas que se detallan en nuestras recomendaciones. Estas recomendaciones ayudan a optimizar el tratamiento de los pacientes críticos con candidiasis invasiva en distintos escenarios y situaciones clínicas y mejorar su pronóstico, basados en la metodología DELPHI.

**PALABRAS CLAVE:** Candidiasis invasiva, Metodología Delphi, pacientes críticos no neutropénicos, proyecto educacional, recomendaciones.

## INTRODUCTION

The main objective of this research study is to analyze the present situation of the management of critically ill patients in our country's hospitals and, in this second edition, to develop a set of therapeutic recommendations in special situations in critically ill adult patients and the different scenarios using the DELPHI technique. For this purpose, since 2012 a panel of specialists from five scientific societies has been formed – the Spanish Association of Mycology (AEM) as promoter, the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC); the Spanish Society of Anesthesiology, Reanimation and Pain Therapeutics (SEDAR); the Spanish Society of Critical, Intensive and Coronary Medicine Units (SEMICYUC); and the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ) – with extensive experience in the treatment of critically ill patients, who were requested to complete a questionnaire elaborated by the 5 coordinators responsible for the research, after having made a thorough review of the literature, as carried out in the first edition of this project<sup>1</sup>.

In a second phase and after the coordinating group had elaborated the recommendations, a second round in a meeting with 60 national specialists who treat critically ill adult patients with Invasive Candidiasis voted and validated the pre-selected recommendations.

## METHODS

The panel was made up of 23 specialists with a wide geographical distribution in our country, pertaining to the five scientific societies collaborating in the research. The criteria of inclusion were based on their experience in the research of candidemia and on the prognostic and clinical management of

critically ill adult patients with confirmed invasive candidiasis.

The DELPHI technique was used to perform the study with the objective of optimizing the consultation process of the 23 panel members. In particular, the DELPHI technique enables group opinions, and not merely individual opinions from the experts in the different areas of information provided by the coordinators. A consensus greater than 75% (18-23) of the experts consulted in each of the questions formulated, either the "Top 4" (7 or more points) or the "Bottom 4" (4 or less points) of the questions in metric scale, or the "Top 2" ("Fully agreed" or "Broadly agreed", or "Always" or "Almost always") or the "Bottom 2" (Slightly agreed" or "Fully disagreed", or "Almost never" or "Never") in the categorical questions.

In the cases in which the majority of the answers to a given question were shared by 13-17 participants (> 50% and ≤ 75% of the panel members), a medium level of consensus was established, meanwhile a low consensus was established when only 12 or less panel members shared the same answer.

The total 30 questions elaborated by the coordinators (Annex 1) were distributed in 4 different sections or specialties: peritoneal candidiasis section, 9 questions (written by E.M. and A.R.); Treatment in immunocompromised and transplanted patients section, 7 questions (written by P.L. and R.Z.); antifungal treatment in special situations section, 7 questions (written by R.F. and P.L.); and antifungal treatment in presence of organ failure, 7 questions (written by R.Z. and R.F.).

The methodology of the study contemplated the development of two phases. In the first and with the aim of learning the levels of consensus of the questions formulated, between June 7 and 14, 2013, the 23 participating specialists (Annex 1) anonymously responded the questionnaire made up of metric scale (majority) and categorical questions. The coordinators, responsible for the systematic research in literature to elaborate the questions, did not answer the questionnaire.

The questions that did not achieve a sufficient level of consensus - at least 19 of the 24 participating experts must coincide to achieve a level of consensus greater than 75%, normally required in the Delphi studies- were proposed for inclusion in the second phase of the study, developed between June 17 and 21, 2013 on internet with the anonymous participation of 19 of the 24 specialists included in the initial sample.

In accordance with the above mentioned, recommendations were elaborated for validation in the meeting held on September 25, 2013.

## RESULTS

### FIRST PHASE. DELPHI EXPERTS

#### 'Peritoneal candidiasis' Section

1.-Indicate your level of agreement with the following statement: *In critically ill surgical patients, Candida peritonitis is a poor prognostic factor.*

**Rationale:** The mortality rate associated with *Candida* peritonitis is very high, ranging from 20-70%<sup>2-4</sup>.

The vast majority of the experts consulted (95.6%) considered *Candida* peritonitis a poor prognostic factor in surgical patients. Specifically, and based on a scale of 1 to 5 points, where 5 represents the highest level of consensus, 22 of the 23 specialists granted 4 or 5 points to this statement. The level of consensus achieved was high (Top 2 > 75%).

2.- Indicate your level of agreement with the following statements: a) *The control of the infectious focus is a determining factor in the progression of Candida peritonitis, despite the antifungal therapy used;* b) *Early and appropriate antifungal therapy is the most important factor in the mortality rates associated with Candida peritonitis;* c) *The control of the infectious focus and early and appropriate antifungal therapy are determining factors in the mortality rates associated with Candida peritonitis.*

**Rationale:** There is some debate regarding the meaning of positive peritoneal fluid cultures for *Candida*<sup>5,6</sup> and whether antifungal therapy reduces mortality rates. Nevertheless, different studies on patients with invasive candidiasis have revealed that early and appropriate antifungal therapy in patients with adequate control of the focus reduces mortality<sup>2,3,7,8</sup>.

a) 65.2% of the panel experts coincide that the control of the infectious focus is a determining factor in the progression of *Candida* peritonitis, despite the treatment used. Specifically, 8 of the 23 specialists stated that they "fully agreed" with the statement, while 7 experts indicated that they "broadly agreed". However, a medium level of consensus was achieved (Top 4 > 50% y ≤ 75%).

b) Again, only 65.2% of the specialists consulted stated that early and appropriate antifungal therapy is the most important factor in the mortality rates associated with *Candida* peritonitis. Specifically, and using a scale of 1 to 5 points, where 5 represents the highest level of agreement, 15 of the 23 specialists granted 4 or 5 points to the statement. A medium level of consensus was achieved (Top 4 > 50% y ≤ 75%).

c) Full consensus is reached when the control of the infectious focus and early and appropriate antifungal therapy are considered determining factors in the mortality associated with *Candida* peritonitis. Using a scale of 1 to 5 points, the 23 panel members granted 4 or 5 points to this statement.

3.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the lower gastrointestinal tract acquired in the community.

**Rationale:** There is insufficient evidence in the literature that endorses the routine use of an empirical antifungal therapy, even in high risk patients and those with secondary peritonitis acquired in the community<sup>2,6,8-11</sup>.

Only 6 of the total 23 panel specialists consulted (26%) considered important the initiation of an empirical antifungal therapy in patients that present secondary peritonitis of the

lower gastrointestinal tract acquired in the community. Specifically, and using a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 9 experts granted 4 or less points to the statement, while 6 specialists granted 4-6 points. An average of 4.2 points (DT: 2.56) was established, achieving a low consensus (Top 4  $\leq$  50%).

4.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary nosocomial peritonitis with risk factors of isolation of *Candida* spp. (colonization).

**Rationale:** Evidence suggests that patients with nosocomial *Candida* peritonitis have greater mortality than patients with community-acquired *Candida* peritonitis<sup>2,6,8,11</sup>.

The vast majority (91.2%) of the panel members considered important the initiation of an empirical therapy in patients with secondary nosocomial peritonitis and risk factors of *Candida* spp. colonization. Specifically, and using a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 21 specialists granted 7 or more points to this statement, achieving an average of 8.91 points (DT: 1.50). A high level of consensus was reached (Top 4 > 75%).

5.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with tertiary peritonitis.

**Rationale:** The initiation of an empirical therapy in patients with secondary nosocomial peritonitis and tertiary peritonitis should be considered, since *Candida* spp. isolation worsens the prognosis<sup>2,8-10,12-14</sup>.

All of the panel members considered that the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with tertiary peritonitis is important. Specifically, and using a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 12 specialists granted 10 points to the statement, 5 experts granted 9 points and 6 gave 8 points, establishing an average of 9.26 points (DT: 0.86). Again the level of consensus was high (Top 4 > 75%).

6.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the upper gastrointestinal tract acquired in the community.

**Rationale:** No evidence exists in the literature that clearly supports the use of an empirical antifungal therapy in this situation<sup>15</sup>.

The majority of the panel members (60.9%) coincided in highlighting the importance of initiating an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the upper gastrointestinal tract acquired in the community. Specifically, and using a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 14 specialists granted 7 or more points to the statement, establishing an average of 6.13 points

(DT: 272). A high level of consensus was achieved (Top 4 > 50% and  $\leq$  75%).

7.-To what extent do you consider echinocandins the first-line antifungal therapy for critically ill patients with *Candida* peritonitis?

Coordinators' answers: when *Candida* resistant to fluconazole is isolated in the peritoneal fluid, when the patient is unstable, when the patient has previously received azole therapy, in all of the cases.

**Rationale:** There is evidence in the literature that demonstrates that echinocandins can reduce mortality when compared with other antifungal agents (27% vs. 36%)<sup>16,17</sup>. The European clinical practice guidelines on the antifungal treatment of adult non-neutropenic patients with invasive candidiasis highly recommend (IA) candins as the initial empirical treatment<sup>15</sup>.

The total number of experts considered that the first-line antifungal therapy in critically ill patients with *Candida* peritonitis should be echinocandins, when identifying *Candida* spp. isolates, fluconazole-resistant in the peritoneal fluid, the patient is unstable, or the patient has previously received azole therapy. In these cases, high consensus was achieved. (Top 2 > 75%). In other cases, only 56.5% of the specialists confirmed they "always" or "almost always" use an echinocandin as first-line treatment, for which a medium level of consensus was reached (Top 4 > 50% and  $\leq$  75%).

8.-Indicate which echinocandins you use in critically ill patients with *Candida* peritonitis.

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** No studies exist in the literature that evidence a superior response to the different candins in the treatment of patients with *Candida* peritonitis<sup>8,18,19</sup>.

An elevated level of consensus was achieved (Top 4 > 75%) when using anidulafungin, caspofungin or micafungin in the management of critically ill patients with *Candida* peritonitis. Specifically, and based on a scale from 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 86.9% of the panel members granted 7 or more points to caspofungin (median: 8.52 points) and micafungin (median: 8.09 points) and anidulafungin (median: 8.13 points) was shared by 78.2% of the specialists.

9.- Frequency of each of the actions, when empirical antifungal therapy has been initiated due to suspected nosocomial *Candida* peritonitis and without subsequent microbiological confirmation of the cultures taken in the operating room.

Coordinators' answers: I do not trust the cultures and if the patient has improved their clinical condition, continue with the initial antifungal treatment during 2 weeks, despite the negative cultures, continue with the initial antifungal

treatment during 7-10 days, suspend the antifungal treatment after the third day of clinical stability, and suspend the antifungal treatment in any case.

**Rationale:** No evidence exists in the literature that clearly supports the use of empirical antifungal treatment under these circumstances<sup>15</sup>.

The majority of the experts consulted (65.2%) admitted that they "never" or "almost never" continued with initial antifungal treatment during 2 weeks in patients with suspected nosocomial *Candida* peritonitis that show clinical improvement, despite the lack of microbiological confirmation. Likewise, only 47.8% of the specialists confirmed they continue with the initial empirical treatment in all or in the majority of the patients under these circumstances, meanwhile only 34.8% considered to "always" or "almost always" suspend the treatment after the third day of clinical stability. Finally, 5 panel members (21.7%) considered "almost always" to suspending the treatment in any of the cases; an option that 8 of the 23 specialists admitted they "never" or "almost never" adopted. Consequently, a low level of consensus was reached for all answers (Top 2 y Bottom 2  $\leq$  50%). Due to the aforementioned and taking into account that no significant difference was detected in the Coordinator's answer, this question was selected for the second phase of the study.

### Section on the 'Treatment in immunocompromised and transplanted patients'

1.-Indicate your level of agreement with the following statement: *The use of azole agents is a problem in the treatment of invasive candidiasis in critically ill non-neutropenic patients with a solid organ transplant due to the risk of hepatotoxicity and interaction with anticalcineurin agents.*

**Rationale:** All guides indicate the limitations of the use of amphotericin B desoxicolate in transplant recipients with candidiasis due to the nephrotoxicity, and with azole therapy due to the possible drug interaction with the anticalcineurins, since the metabolism of both depend on cytochrome P450, for which monitorization of the plasma levels in both the immunosuppressive and azole agents is important<sup>20-22</sup>.

The majority of the specialists consulted (78.3%) agreed that due to the risk of hepatotoxicity and drug interaction with anticalcineurins, the use of azole agents can be problematic in the treatment of invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients with a solid organ transplant. Specifically, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 18 experts granted 7 or more points to this statement. An average of 7.70 points (DT: 1.84) was established. A high level of consensus was reached (Top 4 > 75%).

2.-Indicate your level of agreement with the following statement: *The treatment of invasive candidiasis should be different from that of other types of patients.*

**Rationale:** The characteristics of the transplant recipients could have an impact on the selection of the antifungal treatment, especially due to the use of concomitant immunosuppressive therapy<sup>23,24</sup>.

Only 14 of the 23 panel members (65.2%) considered that a transplant is a very special situation when administering treatment for invasive candidiasis. Specifically, and based on a scale of 0 to 10, where 10 represents the greatest level of importance, 15 specialists granted 7 or more points to the statement, whereas a median of 6.91 points was established (DT: 2.52). This question was selected for the second phase of the study, in which the experts who had evaluated the statement with 7 or more points, dropped to 52.6%. Consequently, the level of consensus for both phases was medium (Top 4 > 50% and  $\leq$  75%).

3.-*In transplanted patients with invasive candidiasis and on echinocandin treatment, please indicate to what extent you prefer/use each of them.*

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** Unlike caspofungin and micafungin, anidulafungin is not metabolized by cytochrome P450, for which there are no interactions with calcineurins and other drugs used in transplanted patients<sup>23,24</sup>.

Regarding the selection of anidulafungin or caspofungin in the treatment of transplanted patients with invasive candidiasis, a high level of consensus was achieved by the panel members (Top 4 > 75%) Specifically, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 78.3% of the panel members granted 7 or more points both to the use of caspofungin (median: 7.39 points) and anidulafungin (median: 7.35 points). On the contrary, only 43.4% granted 7 or more points to the treatment with micafungin (median: 5.70), reaching a low consensus (Top 4  $\leq$  50%).

4.-Indicate your level of agreement with the following statement: *The treatment of candidemia in a neutropenic patient should be administered during 14 days after the last negative culture and until the neutrophil count is normalized.*

**Rationale:** All of the consensus guidelines agree that the treatment of candidemia in neutropenic patients is the same as that for non-neutropenic patients, and until the neutrophil counts are normalized<sup>18,20,25</sup>.

All other panel experts considered that the duration of the treatment of candidemia in neutropenic patients should be 14 days after the last negative culture and until the confirmation of normalized neutrophil count. Specifically and based on a score of 1 to 5 points, where 5 represents the greatest level of importance, 13 experts granted 5 points to the statement and 10 specialists awarded 4 points. An elevated level of consensus was achieved (Top 2 > 75%).

5.-In the case of neutropenic patients with candidemia, please indicate to what extent you consider adequate the administration of the following treatments with respect to their safety and experience

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** Among the different echinocandins, caspofungin and micafungin have been included in most studies of neutropenic patients (approximately 10%), meanwhile studies with anidulafungin include less patients (<3%). The IDSA Clinical Guidelines<sup>18</sup> and those of the SEIMC<sup>20</sup> recommend the use of caspofungin as first-line echinocandin.

When evaluating the experience and safety of the administration of caspofungin in the treatment of neutropenic patients with candidemia achieved total consensus among the specialists (100%). In this case, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, the 23 panel members awarded 7 or more points to the use of caspofungin (median: 9.39 points). However, a medium level of consensus was obtained (Top 4 > 50% and ≤ 75%) for micafungin (median: 6.87 points) and anidulafungin (median: 6.22 points), the specialists consulted granted 7 or more points to this option, 65.2% and 52.1%, respectively.

6.-Please, indicate under what circumstances you consider positive the administration of each of the following treatments:

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** Liposomal amphotericin B or caspofungin constitute the same level of evidence (A-1), the first choice empirical treatment in neutropenic patients with suspected invasive candidiasis<sup>18,20,25</sup>. Caspofungin demonstrated a similar efficacy to that of liposomal amphotericin, although with better tolerance<sup>26</sup>. No studies exist with anidulafungin or micafungin as empirical treatment of neutropenic patients.

Once again, the panel experts reached full consensus in selecting caspofungin as the empirical treatment for patients with febrile neutropenia and suspected candidemia. Based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 56.6% of the specialists awarded 7 or more points to the administration of micafungin (median: 6.09 points), for which a medium level of consensus was achieved (Top 4 > 50% and ≤ 75%). Finally, only 47.4% of the experts granted 7 or more points to the treatment with anidulafungin (median: 4.83 points), achieving a low level of consensus (Top 4 ≤ 50%).

7.-Should the central venous catheter be removed in neutropenic patients with candidemia?

**Rationale:** The management of intravascular catheters in neutropenic patients with candidemia is more difficult than in non-neutropenic patients, as its removal seems clearer. In

these patients, it can be difficult to distinguish between candidemia associated with the digestive tract and that associated with the vascular catheter. Data regarding catheter removal are less convincing and, on occasions, the venous access can cause problems. In any case, the majority of the authors recommend its removal, especially if the candidemia is persistent and the new venous access is not especially difficult<sup>20,25,27</sup>.

The majority of the experts consulted (82.6%) confirmed that the removal of the central venous catheter (CVC) should be contemplated in all or almost all occasions in neutropenic patients with candidemia. Specifically, and based on a scale of 1 to 5 points, where 5 represents the greatest level of importance, 19 specialists awarded 4 or 5 points to the removal of the CVC under these circumstances. Once again, an elevated level of consensus was reached (Top 2 > 75%).

### "Antifungal treatment in special situations" Section

1.-Indicate your level of agreement with the following statement: It is important to adjust the doses of echinocandins in accordance with the patient's body weight.

**Rationale:** Echinocandins are concentration-dependent antifungal agents. The dose depends on the patient's weight; a very relevant issue in the obese population with morbid obesity<sup>28,29</sup>.

The majority of the specialists (78.2%) coincided in pointing out the importance of adjusting the dose of the echinocandin in accordance with the patient's weight in the treatment of patients with invasive candidiasis. Specifically, and based on a scale of 1 to 5 points, where 5 represents the greatest level of importance, 18 specialists granted 4 or 5 points to this statement. A high level of consensus was achieved (Top 2 > 75%).

2.-When considering the administration of doses in morbidly obese patients, to what extent do you consider efficient and safe the use of the following echinocandins?

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** Echinocandins are concentration-dependent antifungal agents. The dose can depend on the patient's weight, a very relevant issue in the morbidly obese population<sup>28,29</sup>.

The vast majority of the panel members (91.2%) considered that the administration of higher doses of caspofungin is effective and safe in the management of patients with morbid obesity and candidiasis. In the cases of micafungin and anidulafungin, 69.5% and 65.1%, respectively, of the panel members supported the statement. Specifically, and using a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, the following median points were obtained: 8.09 points for caspofungin (DT: 1.56), 7.04 points for micafungin (DT: 1.66) and 6.57 points for anidulafungin (DT: 2.81). An elevated level

of consensus was thereafter achieved for caspofungin (Top 4 > 75%), and a medium level of consensus was achieved for micafungin and anidulafungin (Top 4 > 50 y ≤ 75%).

*3.-When considering the administration of higher doses of antifungal agents, please indicate how important you consider each of the following factors:*

Coordinators' answers: type of antifungal agent, need for increasing efficacy, toxicity risks, increased costs, patient's weight.

**Rationale:** Echinocandins are concentration-dependent antifungal agents. The dose can depend on the patient's weight, a very relevant issue in the morbidly obese population<sup>28,29</sup>. Although dose escalation has demonstrated beneficial under certain circumstances, also consider the safety and increased costs associated to this strategy<sup>30,31</sup>.

The total number of panel experts (100%) coincide in pointing out that the weight is an important factor when considering the administration of higher doses of antifungal agents. 96.6% of the specialists regarding the type of antifungal therapy to be administered; 95.5% when increased efficacy is needed; and 86.9% in the case of risk of toxicity also shared this evaluation. Specifically, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, the average score corresponding to the patient's weight was established at 8.57 points (DT: 0.95); 8.91 points corresponding to the type of antifungal therapy (DT: 1.12); 8.3 points for the need to increase the efficacy (DT: 1.56); and 8.61 points associated with the risk of toxicity (DT: 1.37). Consequently, the level of consensus obtained for each of the different options was elevated (Top 4 > 75%).

On the contrary, only 52.1% of the specialists granted 7 or more points to the importance of increased costs in this situation, establishing a median score of 6.61 points (DT: 2.02) and achieving a medium level of consensus (Top 4 > 50 y ≤ 75%).

*4.-Indicate your level of agreement with the following statements regarding the treatment of invasive candidiasis in patients with hepatic affectation (Child B).*

Coordinators' answers: we can use micafungin, we can use anidulafungin, we can use caspofungin, we should avoid the use of amphotericin B, and we should avoid the use of azoles.

**Rationale:** The liver metabolizes echinocandins, and therefore altering the plasma concentrations, although in a different manner in the case of hepatic dysfunction<sup>32</sup>. In moderate hepatic dysfunction (Child B), generally, the levels of caspofungin are increased, while those of micafungin are reduced and those of anidulafungin are not altered<sup>33</sup>. There is a risk of hepatotoxicity with azole therapy that could also require dosage adjustment in the case of moderate liver failure.

The specialists reached full consensus on the administration of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in patients with liver affectation (Child B). In this situation,

82.6% of the specialists also agreed on the use of caspofungin and 78.2% agreed to avoid the use of azole therapy. Therefore, a high level of consensus of the three options abovementioned was achieved (Top 2 > 75%). In the case of micafungin in this patient population, 60.9% of the panel members reached a medium level of consensus, (Top 2 > 50 and ≤ 75%); and only 30.4% of the panel members "agreed" or "strongly agreed" with avoiding the use of amphotericin B (low level of consensus; Top 2 ≤ 50%).

*5.-Interactions between echinocandins. Please indicate the level of interactions between echinocandins.*

Coordinators' answers: Low level of interactions for anidulafungin, caspofungin and micafungin.

**Rationale:** Critically ill patients are typically polymedicated. Echinocandins generally present few pharmacological interactions, since they are not appreciable substrates of CYP and P-glycoprotein systems, for which the interactions are not relevant in clinical practice<sup>32,34</sup>.

The majority of the experts consulted (82.6%) stated that anidulafungin has a low level of drug-drug interactions. Specifically, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the highest score, 19 of the 23 specialists gave 4 or less points to anidulafungin's interaction profile, resulting in an average score of 2.61 points. A high level of consensus was achieved (Bottom 4 > 75%).

When evaluating the interactions profiles of caspofungin and micafungin, no consensus was reached. Specifically, 56.5% of the specialists indicated that caspofungin and micafungin present a high level of drug-drug interactions. The average score was 6.22 points with a medium level of consensus (Top 4 > 50 and ≤ 75%). On the other hand, only 47.7% of the panel members indicated that micafungin has a low level of drug-drug interactions, reaching an average score of 4.78 points and a low level of consensus (Bottom 4 ≤ 50%).

*6.-Echinocandin interactions. Please indicate how important these interactions are in clinical practice.*

Coordinators' answers: Low importance of interactions/ High importance of interactions for anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** Critically ill patients are typically polymedicated. Echinocandins generally present few pharmacological interactions since they are not appreciable substrates of the CYP and P-glycoprotein systems, therefore the interactions are not relevant in clinical practice<sup>32,34</sup>.

The majority of the specialists (82.6%) granted low importance to the interactions associated with anidulafungin. Specifically, and using a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 19 of the 23 specialists awarded 4 or less points to the importance of anidulafungin's interactions, establishing an average of 2.96 points (DT: 2.48). High level of consensus (Bottom 4 > 75%).

Once again, there was no consensus on the importance of the role of the interactions when administering caspofungin or micafungin. Therefore, while 43.4% of the experts indicated that the interactions with the administration of caspofungin are important (low level of consensus; Top 4  $\leq$  50%), 60.9% considered the interactions with micafungin not very significant (medium level of consensus; Bottom 4  $>$  50 and  $\leq$  75%).

*7.-In the cases of patients with invasive candidiasis on echinocandin treatment receiving other medications, evaluate the level of importance of the following factors:*

- a) Review the concomitant medication to evaluate echinocandin dosage adjustment.
- b) Review the concomitant medication to evaluate dosage adjustment.
- c) Use drugs with few interactions.
- d) Measure plasma drug concentrations.

**Rationale:** Critically ill patients are typically polymedicated. Echinocandins generally present few pharmacological interactions, since they are not appreciable substrates of the CYP and P-glycoprotein systems, for which the interactions are not relevant in clinical practice<sup>32,34</sup>. In the case of possible interactions, the alternatives are to use echinocandins with fewer interactions<sup>34</sup>, adjust the dose of the drugs implicated, and closely monitor the concentrations.

a) 82.7% of the experts indicated that the review of the concomitant medication is a factor to take into account when modifying the doses of the echinocandin in a patient with invasive candidiasis. Specifically, and based on a scale of 0 to 10, where 10 represents the greatest level of importance, 19 specialists gave 7 or more points to the statement, establishing an average of 7.61 points (DR: 2.50). A high level of consensus was achieved (Top 4  $>$  75%).

b) 78.3% of the specialists indicated that the review of the concomitant medication is important in those cases that require a modification. An average of 7.22 points was established (DT: 2.26). A high level of consensus was reached (Top 4  $>$  75%).

c) The use of drug with few interactions is an important factor for 78.1% of the panel members in the management of patients with invasive candidiasis on echinocandin treatment receiving other medications. An average of 7.22 points was obtained (DT: 2.46). A high level of consensus was achieved (Top 4  $>$  75%).

d) 65.2% of the specialists considered the measurement of the drug plasma concentrations in patients with invasive candidiasis on echinocandin treatment and receiving other medications important. The average score, based on a scale of 0 to 10 points, was 7.09 points (DT: 2.84), and a medium level of consensus was achieved (Top  $>$  50 and  $\leq$  75%).

## "Antifungal treatment in presence of organic failure" Section

*1.-Please evaluate the safety profile of the following antifungal agents.*

Coordinators' answer: azoles, liposomal amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** In clinical studies published on invasive candidiasis, all of the echinocandins proved to be safer than those compared to<sup>35</sup>, especially in terms of nephrotoxicity with the amphotericins<sup>36,37</sup>, whereas no difference was reported when compared against each other<sup>38,39</sup>.

The total number of specialists considered the treatment with anidulafungin and caspofungin safe. Specifically, and based on a scale of 0 to 10, where 10 represents the greatest level, the average score obtained for anidulafungin and caspofungin was 8.70 points (DT: 0.88) and 8.17 points (DT: 0.94), respectively. In addition, the vast majority (91.3%) of the panel members considered the administration of micafungin safe, establishing an average of 7.87 points (DT: 1.18). Ultimately, a high level of consensus was achieved with the three echinocandins (Top 4  $>$  75%).

On the contrary, a low level of consensus was reached when evaluating the safety profile of treatments with azoles or liposomal amphotericin B. Specifically, only 39.1% of the experts granted 7 or more points to the safety profile of azoles (average score: 6.26; DT: 1.21). In the case of liposomal amphotericin B, 47.8% of the panel members granted 7 or more points (average score: 6.09; DT: 1.88).

*2.-Importance of dosage adjustment in patients on ECMO therapy and invasive candidiasis and on treatment with the following antifungal agents.*

Coordinators' answers: Low importance dosage adjustment/High importance dosage adjustment of azoles, liposomal amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** No evidence exists in the literature that clarifies this situation.

The majority of the panel experts (82.5%) considered important to carry out dosage adjustment of the azole therapy in the management of patients with invasive candidiasis on ECMO therapy. Specifically, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 19 of the 23 specialists granted 7 or more points to dosage adjustment in this situation, achieving an average of 8.61 points (DT: 1.14) and obtaining a high level of consensus (Top 4  $>$  75%).

On the other hand, and due to the absence of consensus for the rest of the treatment options provided by the coordinators, the question was selected for the second phase of the Delphi study, in which only a significant increase of the percentages was observed, whereas the specialists awarded low importance to the need for dosage adjustment in this situation

in treatments with anidulafungin (47.8% to 74%), caspofungin (39.1% to 68%) and, very specially, micafungin (39.1 to 79%).

3.- *Indicate how often you consider that dosage adjustment of echinocandins should be considered in patients with renal failure and without the need for renal replacement therapy?*

**Rationale:** There is no need for dosage adjustment in patients with renal dysfunction, due to the low renal excretion of anidulafungin, caspofungin and micafungin<sup>40-43</sup>.

The vast majority of the specialists (91.3%) stated they did not adjust the doses of echinocandins in patients with renal failure that do not require renal replacement therapy. Specifically, 7 of the 23 experts consulted confirmed they "never" adjusted the doses, while 14 only contemplated adjusting the doses on rare occasions. A high level of consensus was achieved (Bottom 2 > 75%).

4.- *Importance of dosage adjustment in patients on conventional dialysis and on treatment with the following drugs:*

Coordinators' answers: Low importance of dosage adjustment/High importance of dosage adjustment for azoles, liposomal amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** There is no need for dosage adjustment in patients with renal dysfunction, due to the low renal excretion of anidulafungin, caspofungin and micafungin<sup>40-43</sup>. The high degree of plasma protein binding of the echinocandins, as well as their high molecular weight, make the elimination by dialysis and other continuous techniques hardly perceivable, as evidenced in different clinical studies<sup>33,44</sup>. Fluconazole is cleared by renal excretion, and the dosage should be adjusted when creatinine clearance falls below 60 ml/min to half of the dosage<sup>45</sup>. Fluconazole is dialyzable, for which the post-dialysis dosage must be adjusted<sup>45</sup>. In the case of CVWH, important increases of the dose is necessary<sup>46</sup> due to the SC values greater than 0.7<sup>46,47</sup>. However, voriconazole does not require dosage adjustment<sup>48</sup> although it should be not used when creatinine clearance is below 30 ml/min, the intravenous formulation due to the accumulation and possible toxicity of the cyclodextrins<sup>48</sup>. Nevertheless, its use has been described in patients with renal failure<sup>49</sup>.

The vast majority of the experts consulted (91.2%) considered important the dosage adjustment of azoles in the treatment of patients on conventional dialysis. Specifically, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 21 of the 23 specialists granted 7 or more points to the dosage adjustment in this situation, establishing an average of 8.61 points (DT: 1.14). A high level of consensus was achieved (Top 4 > 75%).

Likewise, the level of consensus was high (Bottom 4 > 75%) for the dosage adjustment of echinocandins in the management of patients on conventional dialysis. Specifically, in the case of caspofungin, the need for dosage adjustment was considered low by 82,6% of the experts (average score: 2.83;

DT: 1.87); by 78.2% for anidulafungin (average score: 2.91; DT: 2.13); and for micafungin, 78.2% (average score: 2.87; DT: 2.01).

On the other hand, only 52.1% considered important the need to adjust the dosage of liposomal amphotericin B in this situation, for which a medium level of consensus was obtained (Top 4 > 50 and ≤ 75%).

5.- *Indicate how important you consider dosage adjustment in patients who require continuous renal replacement therapy and who are receiving treatment with the following drugs:*

Coordinators' answers: Low importance of dosage adjustment/High importance of dosage adjustment for azoles, liposomal amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin.

**Rationale:** Due to the low renal excretion of anidulafungin, caspofungin and micafungin, patients with renal dysfunction have no need for dosage adjustment<sup>40-43</sup>. Due to the high level of binding of the echinocandins to plasma proteins, as well as their high molecular weight, elimination by dialysis and continuous techniques is hardly perceived, as demonstrated in different clinical studies<sup>33,44</sup>. Fluconazole is cleared by renal excretion, for which the dose must be adjusted when creatinine clearance drops below 60 ml/min to half of the dose<sup>45</sup>. Fluconazole is dialyzable, for which post-dialysis doses must be administered<sup>45</sup>. In the case of CVWH, important dose increases are necessary<sup>46</sup> due to the SC values greater than 0.7<sup>46,47</sup>. However, voriconazole does not require dosage adjustment<sup>48</sup> although it should not be used when creatinine clearance falls below 30 ml/min, and its intravenous formulation due to the accumulation and possible toxicity of cyclodextrin excipients<sup>48</sup>. Nevertheless, its use on patients with renal failure has been described in the literature<sup>49</sup>.

Once again, the vast majority of the experts consulted (91.3%) considered dosage adjustment important with azoles in the management of patients that require continuous renal replacement therapy. Specifically, and on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 21 of the 23 specialists granted 7 or more points to dosage adjustment in this situation, establishing an average of 8.83 points (DT: 1.30). High level of consensus (Top 4 > 75%).

The level of consensus was again high (Bottom 4 > 75%) when evaluating the need to adjust the dose of the echinocandins in the management of patients in this situation. Specifically, in the case of micafungin, the need for dosage adjustment was considered low by 91.3% of the panel members (average score: 2.48; DT: 1.62); by 86.9% for caspofungin (average score: 2.61; DT: 1.50); and by 86.2% in the case of anidulafungin (average score: 2.70; DT:1.74).

Finally, the percentage of specialists that evaluated the importance of dosage adjustment of liposomal amphotericin B in this situation was only 52.1%, for which the level of consensus achieved was again medium (Top 4 > 50 y ≤ 75%).

**Table 1** Recommendations from the first phase.*"Peritoneal candidiasis" Section*

- 1.- *Candida* peritonitis is a poor prognostic factor and the early and appropriate use of antifungal treatment, together with the efficient control of the infectious focus, is recommended.
- 2.- The initiation of an empirical antifungal treatment is recommended in patients with secondary nosocomial peritonitis and with risk factors of *Candida* spp isolation (colonization) or in patients with tertiary peritonitis.
- 3.- The use of an echinocandin is recommended in patients with unstable *Candida* peritonitis or in those who have previously received azole therapy or in those who have reported *Candida* spp isolates in the abdominal fluid, resistant to fluconazole.

*"Immunocompromised and transplanted patients" Section*

- 1.- Consider the interactions and hepatotoxicity in the treatment of invasive candidiasis with azole therapy in solid organ transplant recipients.
- 2.- In neutropenic patients, the treatment for candidemia should be 14 days since the last negative culture and until normalization of the neutrophil counts.
- 3.- In neutropenic patients with candidemia, caspofungin is the first choice echinocandin.
- 4.- Caspofungin is the first-line therapy for febrile neutropenia with suspected candidemia.
- 5.- In transplanted patients with invasive candidiasis, anidulafungin and caspofungin are the echinocandins recommended.
- 6.- Remove the catheter in unstable neutropenic patients with candidemia and an easily removable central venous catheter.

*"Antifungal treatment in special situations" Section*

- 1.- With the aim of maximizing the efficacy in patients with invasive candidiasis, the doses of echinocandins should be increased (preferably caspofungin) in accordance with the patients' body weight.
- 2.- Although echinocandins present few pharmacological interactions, concomitant medication should be reviewed and in view of possible interactions, preferably use anidulafungin.
- 3.- In morbidly obese patients with invasive candidiasis, increase the dose of the echinocandin.

*"Antifungal treatment in presence of organic failures" Section*

- 1.- As far as the safety is concerned; echinocandins are the family of first-line antifungal therapy.
- 2.- All of the echinocandins is the same for the treatment of patients that require continuous renal replacement therapy and do not require dosage adjustment.
- 3.-Azole therapy requires important dosage adjustments in patients that require continuous or intermittent renal replacement therapy.

6.-Indicate your level of agreement with this statement: All echinocandins are the same for the treatment of patients that require continuous renal replacement therapy.

**Rationale:** Neither micafungin<sup>50</sup> nor anidulafungin<sup>51</sup> nor caspofungin<sup>52</sup> seem to require dosage adjustment with the use of continuous renal replacement therapy. Adsorption of echinocandins to hemofilter membranes has been demonstrated (up to 20% in the case of anidulafungin) although they do not affect the minimum plasma levels required.

The majority of the experts consulted (73.9%) considered that no differences existed to determine the selection of a spe-

cific echinocandin in the treatment of a patient that requires continuous renal replacement therapy. Specifically 4 of the 23 specialists "Strongly agreed" with the statement, whereas 13 indicated they broadly agreed". However, and since the level of agreement was lower than 75%, a medium level of consensus was achieved (Top 2 > 50% and ≤ 75%).

7.-Based on your experience, please indicate which echinocandins you use in patients who require continuous renal replacement therapy.

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, mi-

**Table 2** EPICO 2.0 Final Recommendations.*"Peritoneal candidiasis" Section*

1. - Due to the poor prognosis of *Candida* peritonitis, adequate control of the infectious focus, together with early and appropriate antifungal treatment are recommended.
- 2.- The initiation of an empirical antifungal treatment in patients with secondary nosocomial peritonitis and with risk factors of *Candida* spp. colonization or in patients with tertiary peritonitis is recommended.
- 3.- Use echinocandins in unstable patients with *Candida* peritonitis and who have previously received azole therapy or in those identified with *Candida* spp. isolates resistant to fluconazole.

*"Immunocompromised and transplanted Patients" Section*

1. - Consider the interactions and hepatotoxicity in the treatment of invasive candidiasis with azole therapy in solid organ transplanted patients.
- 2.- The duration of the treatment in neutropenic patients with candidemia should be 14 days after the first negative culture and until normalization of the neutrophil count.
- 3.- Caspofungin is the echinocandin with most scientific support for patients with candidemia.
- 4.- Caspofungin is the first-line echinocandin therapy in febrile neutropenia and suspected candidemia.
5. - Remove the catheter in unstable neutropenic patients with candidemia and an easily removable central venous catheter.

*"Antifungal treatment in special situations" Section*

- 1.- In the treatment of invasive candidiasis in patients suffering from moderate liver dysfunction (Child B), the use of echinocandins (preferably anidulafungin or caspofungin with dosage adjustment) are recommended, and avoid the use of azole therapy.
- 2.- Although echinocandins present few pharmacological interactions, it is recommendable to review the concomitant medication and, in view of possible interactions, preferably use anidulafungin.

*"Antifungal treatment in presence of organic failures" Section*

- 1.- As far as safety is concerned; echinocandins are the family of first-line antifungal therapy.
- 2.- Fluconazole requires dosage adjustment, its use should therefore be reconsidered in patients requiring continuous or intermittent renal replacement therapy.
- 3.- All echinocandins are accepted and similar for the treatment of patients that require renal replacement therapy, either continuous or intermittent, and do not require dosage adjustment.

cafungin.

**Rationale:** The three echinocandins have been studied on patients receiving renal replacement therapy<sup>50-52</sup>.

The election of micafungin for the treatment of patients who require continuous renal replacement therapy was contemplated by 73.8% of the experts consulted. In the cases of caspofungin and anidulafungin, 69.5% and 60.7%, respectively, were contemplated by the experts consulted. Specifically, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the highest score, the following are the average scores for each echinocandin: 7.22 points for micafungin (DT: 2.81); 6.57

points for anidulafungin (DT: 2.76); and 6.43 points for caspofungin (DT: 3.12).

Due to the absence of a high level of consensus (Top 4 ≤ 75%), this question was selected for the second phase of the Delphi study. No significant variation was observed. Finally, after two phases of the study, a medium level of consensus was achieved (Top 4 >50% and ≤ 75%).

**Recommendations after the first phase**

Once the results of the Delphi technique applied to the

management of critically ill patients with confirmed invasive candidiasis are known, the following 15 recommendations were elaborated (see table 1), based on all of the questions that achieved a high/medium level of consensus and, thereafter, validated in the meeting held with the hospital experts.

## SECOND PHASE. MEETING HELD WITH HOSPITAL EXPERTS

Using the same methodology, 60 hospital experts held a meeting in which they voted the recommendations described in table 1. Only the statements that received a level of consensus greater than 75% were selected. The final recommendations are shown in table 2.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Carmen Romero and Ainhoa Torres (Entheos Editorial Group) for their excellent work and dedication to this project.

## CONFLICT OF INTERESTS

This consensus has been sponsored by MSD Laboratories, Spain.

## APPENDIX 1

### COORDINATORS

#### **Ricard Ferrer Roca**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Mútua de Terrassa.

#### **Pedro Linares Mondéjar**

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

#### **Emilio Maseda Garrido**

Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario La Paz. Madrid

#### **Alejandro H. Rodríguez Oviedo**

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

#### **Rafael Zaragoza Crespo**

Unidad de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

### EXPERTS

#### **Gerardo Aguilar Aguilar**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valencia

#### **Benito Almirante Guajedo**

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

#### **Francisco Álvarez Lerma**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar. Barcelona

#### **César Aragón González**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Carlos Haya. Málaga

#### **María Izaskun Azcárate Egaña**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Donosti. Guipúzcoa

#### **Marcio Borges Sa**

Unidad de Sepsis, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

#### **Mercedes Bouzada**

Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

#### **Juan Carlos del Pozo Laderas**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

#### **Carmen Fariñas Álvarez**

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

#### **Jesús Fortún Abete**

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

#### **Beatriz Galván Guijo**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz. Madrid

#### **José Garnacho Montero**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

#### **José Ignacio Gómez Herrerías**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

#### **Rafael González de Castro**

Servicio de Anestesia, Hospital Universitario de León.

#### **Cristóbal León Gil**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Valme. Sevilla

#### **Rafael León López**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

#### **Patricia Muñoz García**

Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

#### **Javier Pemán García**

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

#### **Maria Luisa Pérez del Molino Bernal**

Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

#### **Guillermo Quindós Andrés**

Servicio de Microbiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco

#### **Jesús Rico Feijoo**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

#### **Miguel Salavert Lletí**

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

#### **Juan Carlos Valía Vera**

Servicio Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Valencia

**PRACTICING PHYSICIANS****Gerardo Aguilar Aguilar**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Miguel Ángel Alcalá Llorente**

Servicio de Cuidados Intensivos, Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**César Aldecoa Álvarez-Santullano**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Río Ortega. Valladolid

**Rosa Ana Álvarez Fernández**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Central de Asturias

**Francisco Álvarez Lerma**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Mar. Barcelona

José Luis Antón Pascual

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario San Juan. Alicante

**César Aragón González**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

**María Aranda Pérez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

**Ángel Arenzana Seisdedos**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla

**Rocío Armero Ibáñez**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

**Fernando Armestar Rodríguez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona

**Miguel Ángel Arribas Santamaría**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

**José Ignacio Ayestarán Rota**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

**María Izaskun Azcárate Egaña**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Donosti. Guipúzcoa

**María Ángeles Ballesteros Sanz**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Josep Ballús Noguera**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

**Unai Bengoetxea Uriarte**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario de Basurto. Vizcaya

**Eva Benveniste Pérez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona

**Armando Blanco Vicente**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Central de Asturias

**José Blanquer Olivas**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Felipe Bobillo de Lamo**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Clínico de Valladolid

**Ángel Caballero Sáez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Pedro de Logroño

**Andrés Carrillo Alcaraz**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

**José Castaño Pérez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Pedro Castro Rebollo**

Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic de Barcelona

**Mercedes Catalán González**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

**Manuel Cervera Montes**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

**Milagros Cid Manzano**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Nuestra Señora do Cristal. Orense

**Belén Civantos Martín**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Marta Chicot Llano**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Princesa. Madrid

**Victoria de la Torre Prados**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

**María del Valle Ortíz**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Burgos

**David Domínguez García**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

**Patricia Duque González**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Javier Fernández Gómez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Clínic de Barcelona Juan Ramón Fernández Villanueva

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela

**Luis Gajate Martín**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Ascensión García Campos**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Rosa María García Fanjul**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de Cabueñes. Asturias

**Rafael García Hernández**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

**Fernando García López**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario de Albacete

**José Garnacho Montero**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Carolina Giménez-Esparza Vich**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante

**Ricardo Gimeno Costa**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Francisco Javier González de Molina Ortíz**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Mútua de Terrassa. Barcelona

**Marta Gurpegui Puente**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**María José Gutiérrez Fernández**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Agustín Avilés. Asturias

**Roberto Jiménez Sánchez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Santa Lucía de Cartagena. Murcia

**Rafael León López**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

**Joaquín Lobo Palanco**

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario de Navarra

**Luis Alberto López Olaondo**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Clínica Universitaria de Navarra

**Esther López Ramos**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Córdoba

**Ana Loza Vázquez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Valme. Sevilla

**Pilar Luque Gómez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Juan Francisco Machado Casas**

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

**Rocío Manzano Sánchez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

**Fernando Maroto Montserrat**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios de Aljarafe. Sevilla

**Juan Carlos Martínez Cejudo**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Elena de Huelva

**Amalia Martínez de la Gándara**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Leonor. Madrid

**Ignacio Moreno Puigdollers**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Pedro Olaechea Astigarraga**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Galdakao-Usansolo. Vizcaya

**Juan Carlos Pardo Talavera**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

**Jorge Pereira Tamayo**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Meixoeiro. Pontevedra

**Ana Pérez Carbonell**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario de Elche. Alicante

**María José Pérez-Pedrero Sánchez-Belmonte**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Salud. Toledo

**David Pestaña Lagunas**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Pedro Picatto Hernández**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Central de Asturias

**Roberto Reig Valero**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Castellón

**Manuel Rodríguez Carvajal**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

**Andrés Ruiz Valverde**

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

**Luis Sáenz Casco**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de la Defensa. Madrid

**Silverio Salvador Antoni**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Alicante

**Catalina Sánchez Ramírez**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

**Susana Sancho Chinesta**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

**María Cruz Soriano Cuesta**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Juan Carlos Sotillo Díaz**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**José Manuel Soto Blanco**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario San Cecilio. Granada

**Luis Suárez Gonzalo**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Teresa Tabuyo Bello**

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

**Eduardo Tamayo Gómez**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Clínico Valladolid

**Luis Mariano Tamayo Lomas**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Río Ortega. Valladolid

**Gonzalo Tamayo Medel**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Cruces. Vizcaya

**Vicente Torres Pedrós**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

**Juan Carlos Valía Vera**

Servicio de Cuidados Críticos, Hospital General Universitario de Valencia

**Jordi Valles Daunis**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Parc Taulí de Sabadell. Barcelona

**Montserrat Vallverdú Vidal**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

**Marina Varela Durán**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Complejo Hospitalario de Pontevedra

**Paula Vera Artazcoz**

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Elena Vilas Otero**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Xeral-Cies. Pontevedra

**Aladino Yáñez González**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

**REFERENCES**

- Zaragoza R, Llinares P, Maseda E, Ferrer R, Rodríguez A, the Épico Project Group. (2013). Épico project. Development of educational recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30:135-149.
- Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 151-72.
- Holzheimer RG, Dralle H. Paradigm change in 30 years peritonitis treatment: a review on source control. *Eur J Med Res* 2001; 6:161-8.
- Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, et al. Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis. *World J Surg* 2009 ; 33: 34-43.
- Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 752-7.
- Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34: 646-52.
- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54: 1739-46.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64.
- Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for Selecting Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections. *Drugs* 2012; 72: e17-e32. doi: 10.2165/11599800-000000000-00000.
- Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 628-38.
- Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 903-8.
- De Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009; 37: 522-7.
- Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998; 22: 158-63.
- Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 1986; 29: 247-50.
- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *ClinMicrobiol Infect* 2012; 18 (Suppl 7): 19-37.
- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-22.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Sollet JP, Amar-Cand Study Group. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37: 1612-8.

18. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
19. Solomkin JS. Evaluating evidence and grading recommendations: the SIS/IDSA guidelines for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *SurgInfect (Larchmt)* 2010; 11: 269-74.
20. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 : 345-361.
21. Fortún J, Ruiz I, Martín-Dávila P, Cuenca-Estrella M. Fungal-Infection in solidorganrecipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (supl 2): 49-56.
22. Gavaldá J, Meije Y, Len O, Pahissa A. Infección fúngica invasora en el trasplantado de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 645-653.
23. Aguado JM, Varo E, Usetti P, Pozo JC, Moreno A, Catalán M, et al and the TOSCANA study Group. Safety of Anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transplantation* 2012; 18:680-685.
24. Fortún J, Martín-Dávila P, Cuenca-Estrella. Infección fúngica. En: Aguado JM, Fortún J, Gavaldá J, Pahissa A y De la Torre J. editores. *Infecciones en pacientes trasplantados*. 3ª edición Barcelona: ELSEVIER; 2009. P. 297-321.
25. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, et al. ESCMID\* Guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (suppl 7): 53-67.
26. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR; Maertens JA, Baden LR, Dmochowska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402.
27. Mensa J, De la Camara R, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 507-521.
28. Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 329-331
29. Zomp A, Bookstaver PB, Ahmed Y, Turner JE, King C. Micafungin therapy in a critically ill, morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2678-80.
30. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ et al. A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1676-84.
31. Ota Y, Tatsuno K, Okugawa S, Yanagimoto S, Kitazawa T, Fukushima A et al. Relationship between the initial dose of micafungin and its efficacy in patients with candidemia. *J Infect Chemother* 2007; 13: 208-12.
32. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur J Med Res* 2011; 16: 159-66.
33. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 461-470.
34. Saner F, Gensicke J, Rath P, Fruhauf N, Gu Y, Paul A, et al. Safety profile of concomitant use of caspofungin and cyclosporine or tacrolimus in liver transplant patients. *Infection* 2006; 34: 328-32.
35. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
36. Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-27.
37. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
38. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45 : 883-93.
39. Zaragoza R, Pemán J. Antifungal treatment options in the critically ill patient. *Rev IberoamMicol.* 2012; 29: 108-13.
40. Cancidas (caspofungin) package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck &Co.Inc.; 2009.
41. Eraxis (anidulafungin) package insert New York: Pfizer, Inc.; 2007.
42. Holt SL, Drew RH. Echinocandins: addressing outstanding questions surrounding treatment of invasive fungal infections. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 1207-20.
43. Mycamine (micafungin) package insert. Deerfield, IL: Astellas-Pharma US, Inc.; 2008.
44. Aguilar G, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Belda FJ. Echinocandins in a critically ill patient during continuous venovenous renal replacement. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29:85-9.
45. Cousin L, Berre ML, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2227-31.
46. Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, Mikus G, Henrich DM, Haefeli WE et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1019-23.

47. Bouman CS, Van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med* 2006; 32: 2013-9.
48. Zaragoza R, Luque P. Voriconazol en UCI: ¿Cuáles son sus indicaciones, ventajas, precauciones y contraindicaciones reales? *Med Intensiva* 2006; 4: S11-S18.
49. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, Ostrander D, Warren L, Nguyen MH et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 913-21.
50. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuchi A et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127 (5): 897-901.
51. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jager W et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 880-884.
52. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R et al. Joannidis M, Griesmacher A, Bellmann R. Pharmacokinetics of Caspofungin in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:4053-7

## Carta al Director

Gema Barbeito  
Isidro Rivadulla  
Benito J. Regueiro-García  
Fernanda Pardo

# Queratoconjuntivitis gonocócica en el adulto: una entidad emergente

Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. A Coruña.

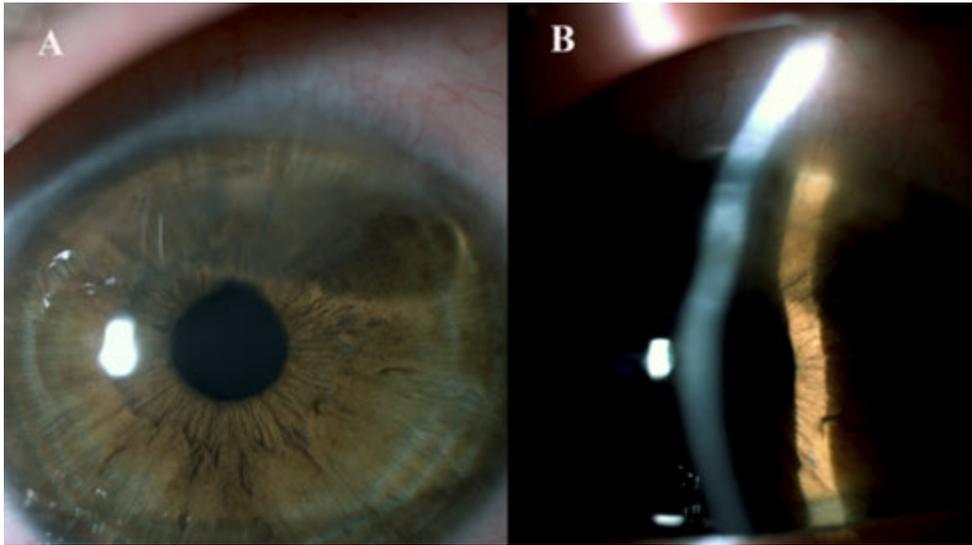
Sr. Editor: la conjuntivitis gonocócica en el adulto es una infección grave y poco frecuente producida por *Neisseria gonorrhoeae* y que se manifiesta, por lo general, como una conjuntivitis purulenta hiperaguda. Suele estar asociada a actos sexuales con contacto directo con secreciones genitourinarias. El diagnóstico clínico es difícil debido a la confusión con otras entidades que afectan a la conjuntiva como pueden ser las conjuntivitis adenovíricas sobreinfectadas en epidemias o procesos autoinmunes con queratolisis marginal. En esta carta describimos el primer caso confirmado por cultivo, de queratoconjuntivitis gonocócica en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela en la última década.

La paciente de 23 años fue remitida al Servicio de Urgencias de Oftalmología por conjuntivitis vírica en ojo izquierdo (OI) de diez días de evolución que no mejoró con tratamiento tópico con AINE (diclofenaco). En el momento de la consulta la paciente presentaba edema palpebral severo, abundante secreción purulenta y una lesión superior yuxtalímbica en la córnea del OI que comportaba adelgazamiento de las capas profundas del estroma. El Servicio de Oftalmología remitió muestras de la secreción conjuntival al Servicio de Microbiología, y pautó tratamiento empírico con ciprofloxacino. El exudado se cultivó según protocolo habitual<sup>1</sup>. A las 48 horas se observó crecimiento de colonias oxidasa positiva compatibles con *Neisseria spp.* por tinción de Gram. La identificación se realizó con el sistema API® NH (BioMérieux), y no era productor de betalactamasa. El estudio de sensibilidad antibiótica se determinó mediante método de difusión en disco, siendo sensible a amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cloranfenicol, tetraciclina, levofloxacino y resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, de acuerdo con los criterios del CLSI 2013. Se continuó con el tratamiento tópico establecido, y se añadió tratamiento sistémico con amoxicilina/ácido clavulánico 500/125 mg cada 8 horas durante 10 días. La paciente fue valorada por el Servicio de Ginecología,

donde la exploración demostró un introito vaginal. Mediante hibridación de ácidos nucleicos, GENPROBE® PACE® 2C (BioMérieux), el exudado anal/rectal reveló coinfección *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, siendo negativo el exudado uretral. Este hallazgo hizo cambiar el tratamiento sistémico a tetraciclinas. Por otra parte, las serologías para lúes, VHC, VHB y VIH fueron negativas. La paciente presentó una respuesta adecuada al tratamiento con progresiva disminución del edema palpebral y de las secreciones, iniciándose la epitelización de la lesión corneal del OI pero manteniendo su adelgazamiento (figura 1).

La conjuntivitis por *N. gonorrhoeae* se ha considerado como una enfermedad poco común, pero con el incremento reciente de las enfermedades de transmisión sexual ha aumentado su incidencia<sup>2</sup>. En ocasiones evoluciona con afectación corneal por la producción de enzimas proteolíticas<sup>3</sup>, con adelgazamiento de la misma pudiendo llegar en ocasiones a la perforación corneal y ceguera en un plazo aproximado de 24-48 horas cuando no se ha instaurado un tratamiento adecuado. Por eso este tipo de conjuntivitis debe considerarse una emergencia médica y ante la presencia de conjuntivitis purulenta, es necesario realizar una tinción Gram urgente, y cultivos microbiológicos hasta la curación completa de la misma. La coinfección entre *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en conjuntivitis es frecuente, algunos estudios la sitúan entre 30-46%<sup>4</sup>. Se debe informar al paciente sobre la enfermedad que presenta y a su pareja sobre el riesgo de transmisión. En mujeres en edad fértil ha de realizarse un test de embarazo. Es necesario asimismo realizar una serología de otras enfermedades de transmisión sexual. En la actualidad se recomienda el empleo de ceftriaxona intramuscular (1 gramo, dosis única) asociado al tratamiento tópico ocular con gentamicina, eritromicina o bacitracina y al tratamiento empírico para *C. trachomatis* con doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 7 días vía oral. En pacientes alérgicos a la penicilina o con contraindicación expresa para el uso de tetraciclinas, pueden emplearse azitromicina y fluoroquinolonas siempre que no exista resistencia, frecuente en nuestro país<sup>5,6</sup>. La demora en el manejo de estos casos y en la instauración del tratamiento antibiótico puede acarrear severas consecuencias. Esta carta tiene como objeto alertar de la reaparición de esta entidad en nuestro medio, principalmente

Correspondencia:  
Gema Barbeito Castiñeiras.  
Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela.  
Santiago de Compostela. A Coruña. España.  
Tfno.: +34981950350;  
Email: Gema.Barbeito.Castineiras@sergas.es



**Figura 1** | A. Aspecto biomicroscópico donde se evidencia el adelgazamiento corneal severo. B. Corte biomicroscópico.

por las graves consecuencias que puede tener la no instauración del tratamiento antibiótico adecuado.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lorena López-Cerero (Coordinador), Jaime Etxebarria, Lorena López-Cerero, Josep Mensa. Diagnóstico microbiológico de las infecciones oculares. Procedimientos en Microbiología nº 2 edición. SEIMC. 2008. Disponible en <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia>
2. Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Ciencia e Innovación. Infecciones de transmisión sexual 2005-2010. Disponible en <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/708/752>
3. Lee J, Choi H, Lee J, Lee S, Oum B. Gonococcal keratoconjunctivitis in adults. *Eye* 2002;16:646-9.
4. Kestelyn P, Bogaerts J, Meheus A. Gonorrhoeal keratoconjunctivitis in African adults. *Sex Transm Dis* 1987; 14:191-4.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Mortal Wkly Rep* 2010;59 (No. RR-12):44-55.
6. Mensa J et al. Guía Terapéutica Antimicrobiana. Sabadell: Escober Zamora S.L., 2013.

## Carta al Director

Isabel Aleixandre-Górriz<sup>1</sup>  
M<sup>a</sup> Victoria Domínguez-  
Márquez<sup>2</sup>  
Olalla Martínez-Macias<sup>1</sup>  
Javier Colomina<sup>1</sup>  
Antonio Guerrero<sup>3</sup>

### Prevalencia de *Staphylococcus aureus* portadores del gen *mecA* sensibles a cefoxitina: OS-SARM

<sup>1</sup>Área de Diagnóstico Biológico. Hospital Universitario de la Ribera, Alzira (Valencia).

<sup>2</sup>Sección de Microbiología. Hospital Universitario General de Castellón.

<sup>3</sup>Dirección de Investigación y Docencia. Hospital Universitario de la Ribera, Alzira (Valencia).

Sr. Editor: los sistemas automatizados presentan limitaciones en la detección de resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*<sup>1</sup>, ya que pueden no detectar cepas con expresión heterogénea. El CLSI recomienda la utilización de cefoxitina, mejor inductor de la producción de PBP2a que la oxacilina, aunque el método considerado de referencia es la amplificación del gen *mecA* mediante PCR<sup>2</sup>.

Determinamos la resistencia fenotípica a meticilina en 255 aislados clínicos de *S. aureus* obtenidos entre marzo de 2007 y enero de 2009 y remitidos desde 4 hospitales de la Comunidad Valenciana. Las muestras se cultivaron en agar sangre y chocolate, y se incubaron en aerobiosis a 37°C durante 24 horas. La identificación bioquímica y el antibiograma se realizaron en todas las muestras mediante dos métodos: POS-COMBO P32 de MicroScan WalkAway (Siemens) y AST-P626 de Vitek2 (bioMérieux). Ambos incluyen un pocillo de screening con cefoxitina de 4 y 6 mg/L, respectivamente. Para resolver las discordancias o detectar heterorresistencias, se utilizaron discos de 30 µg de cefoxitina (Oxoid) y tiras de E-test de oxacilina (bioMérieux), en medio de Mueller-Hinton (bioMérieux), con un inóculo bacteriano de 0,5 McFarland, incubando 24 horas en atmósfera aerobia a 35°C, y leyendo los halos con luz transmitida (CLSI M2-A9). Se completó el estudio con la detección del gen *mecA* por PCR en todos los aislados, siguiendo el procedimiento descrito por Geha *et al.*<sup>3</sup> que utiliza los iniciadores MecA-1 y el MecA-2, y una secuencia universal de ADNr 16S (Rib-1 y Rib-2) como control interno. Los productos de la PCR se observaron en geles de agarosa al 1%.

Un 40,4% de las cepas a estudio resultaron *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), con CMI para la oxacilina >2 mg/L. Tras la amplificación se observó para todas las cepas una banda de 479pb correspondiente al control interno, y una segunda banda de 310pb en las que presentaban el gen *mecA* (figura 1). De entre las 152 cepas consideradas fenotípicamente

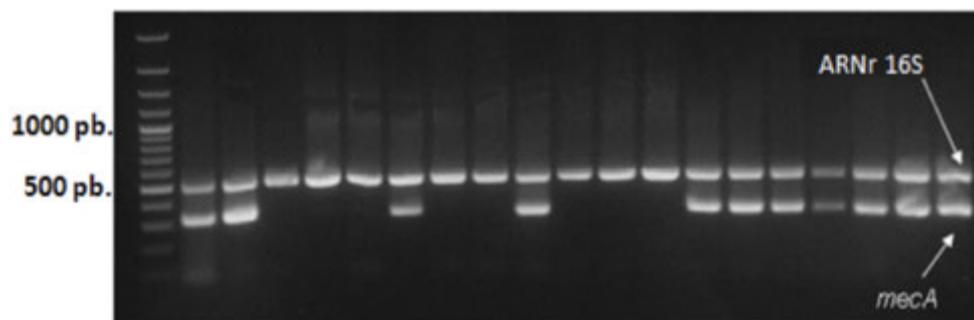
*S. aureus* sensible a meticilina (SASM), dos de ellas (1,3%) presentaron el gen *mecA*; estos aislados reciben el nombre de OS-SARM (oxacilin sensibles-SARM). Los métodos automatizados determinaron CMI de oxacilina de 0,5 mg/L y 1 mg/L; y en el E-test realizado para su confirmación, las CMI fueron de 0,5 y 1,5 mg/L, respectivamente. Ambas cepas eran además sensibles a cefoxitina, tanto por los sistemas automatizados como por el test de difusión en disco (>20mm). La presencia de PBP2a se constató por aglutinación con látex (Oxoid).

Todas las cepas con fenotipo de resistencia a meticilina presentaron el gen *mecA*, lo que en principio descartaría que la resistencia a meticilina pudiera deberse a otros procesos como la hiperproducción de β-lactamasas (cepas BORSA: *boderline S. aureus*)<sup>4</sup>, la modificación de las PBPs habituales (cepas MODSA: *modified S. aureus*)<sup>5</sup> o a cepas con actividad metilasa<sup>6</sup>. Encontramos un 0,7% (2/255) de SASM portadores del gen *mecA*, valor similar al obtenido en otros estudios con porcentajes en torno al 0,3-1%; como el de Sakoulas *et al.* quienes clasifican 203 aislados como SARM por PCR, detectando un OS-SARM (0,5%) en un hemocultivo<sup>7</sup>; o el de Hososaka *et al.* en el que se detectan 6 OS-SARM (1,5%) entre 408 aislados analizados<sup>8</sup>, aunque ninguno de estos autores refiere si las cepas mostraban sensibilidad a cefoxitina. Sharff *et al.* describen dos casos de bacteriemia por OS-SARM, uno de los cuales era además sensible a cefoxitina<sup>9</sup>, al igual que los dos referidos en este trabajo.

Es importante recordar que el gen *mecA* no es el único responsable de la resistencia a meticilina, sino que existen otros factores cromosómicos implicados como los genes que sintetizan las proteínas *femXAB* (factores esenciales de expresión de resistencia a meticilina). Giannouli *et al.* atribuyen la respuesta atípica frente a la oxacilina de aislados oxacilina-sensibles *mecA* positivos, a la acumulación de cambios aminoácidos en las proteínas *femXAB*<sup>10</sup>.

Los dos aislados OS-SARM de este estudio eran de origen comunitario, procedían de un absceso y un exudado de herida de sendos pacientes. Se trataron con ciprofloxacino y amoxiclavulánico, respectivamente, sin que se refiriesen problemas de respuesta. Consideramos necesario contemplar la existencia de estas cepas ante fracasos terapéuticos en aislados, aparen-

Correspondencia:  
M<sup>a</sup> Victoria Domínguez-Márquez  
Sección de Microbiología. Hospital Universitario General de Castellón.  
Avda. Benicasim s/n; 12004 Castellón de la Plana.  
Tfno. 96.472.68. 02  
Fax 96.472. 67.59  
E-mail: m.victoria.dominguez@uv.es



**Figura 1** Resultado de PCR del gen *mecA*. Primera carrera se corresponde con el control de peso molecular (GeneRuler™ 100bp Plus DNA Ladder de Fermentas®). En los carriles que muestran dos bandas, la superior se corresponde con el control interno y la inferior a la amplificación del gen *mecA*. Control negativo (cepa CCGU 47167).

temente sensibles a meticilina, tratados con  $\beta$ -lactámicos<sup>9</sup>, ya que errores en la detección de SARM podrían favorecer la diseminación de cepas resistentes<sup>8</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer la colaboración por el préstamo de las cepas a los Servicios de Microbiología de los Hospitales Virgen de los Lirios de Alcoy (Alicante) y Hospital Clínico Universitario de Valencia.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado gracias a una beca concedida por el Departamento de Investigación y Docencia del Hospital Universitario de la Ribera (Alzira, Valencia). BR04/2007.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chung M, Antignac A, Kim C, Tomasz A. Comparative study of the susceptibilities of major epidemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin and to the new broad-spectrum cephalosporin ceftobiprole. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2709-17.
2. Batista N, Gutierrez I, Lara M, Laich F, Mendez S. Evaluation of the cefoxitin 30 microg disk diffusion method for detection of methicillin-resistance in selected *Staphylococcus aureus* isolates. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21: 213-6.
3. Geha DJ, Uhl JR, Gustaferrero CA, Persing DH. Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant *Staphylococcus* in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1768-72.
4. Croes S, Beisser PS, Terporten PH, Neef C, Deurenberg RH, Stobberingh EE. Diminished in vitro antibacterial activity of oxacillin against clinical isolates of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 979-85.
5. Tomasz A, Drugeon HB, de Lencastre HM, Jabes D, McDougall L, Bille J. New mechanism for methicillin resistance in staphylococcus aureus: Clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1869-74.
6. Massidda O, Montanari MP, Mingoia M, Valardo PE. Borderline methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains have more in common than reduced susceptibility to penicillinase-resistant penicillins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2769-74.
7. Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, DeGirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Comparison of susceptibility testing methods and analysis of *mecA*-positive susceptible strains. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3946-51.
8. Hososaka Y, Hanaki H, Endo H, Suzuki Y, Nagasawa Z, Otsuka Y, et al. Characterization of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*: A new type of MRSA. *J Infect Chemother* 2007; 13: 79-86.
9. Sharff KA, Monecke S, Slaughter S, Forrest G, Pfeiffer C, Ehrlich R, et al. Genotypic resistance testing creates new treatment challenges: Two cases of oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 4151-3.
10. Stamatina Giannouli, Maria Labrou, Athanassios Kyritsis, Alexandros Ikonomidis, Spyros Pournaras, Constantinus Stathopoulos, et al. Detection of mutations in the Fem XAB protein family in oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 626-33.

## Carta al Director

Jose Joaquín Hernández-Roca  
Juan Luis Mulero-Conde  
Enrique Mené

### Zoonosis díptera tipo miasis facultativa furunculoide sobre tumor pilar proliferante maligno. A propósito de un caso

Medicina Interna. Hospital Universitario Rafael Méndez. Lorca (Murcia).

Sr. Editor: la miasis es una infestación ectoparasitaria de los tejidos viables o necróticos por las larvas dípteras de moscas superiores, y se clasifican inicialmente como miasis obligatoria o facultativa. En el primer caso, las crías deben vivir y alimentarse de un huésped en un momento determinado de su ciclo vital, mientras en el segundo las larvas viven libremente, son depositadas en úlceras necróticas o heridas de los huéspedes para alimentarse de ellos. Según su forma de presentación se clasifican como forunculoide (subcutánea), de las heridas (superficial), de cavidades (atrial o invasiva), intestinal, urinaria y vaginal. La miasis furunculoide es la más frecuente<sup>1</sup>. Tres familias de moscas dípteras producen miasis en el ser humano: *Oestridae* (moscardones), *Calliphoridae* (mosca del gusano barrenador del ganado y la moscarda de la carne) y *Sarcophagidae* (mosca de la carne)<sup>1</sup>.

Marquez et al. sobre un total de 71 casos de miasis forunculoide y cavitaria evidenciaron que el 42% de los casos eran en adultos > 51 años, y un 34% en niños < 10 años. La población eran predominantemente masculina (61%) y de nivel socioeconómico bajo<sup>2</sup>. Los autores concluyeron que la miasis es una infestación oportunista de población desfavorecida vulnerable con condiciones higiénicas desfavorables. Jiang et al. en una descripción de 54 casos también encontraron esa distribución por sexos, si bien en un 72% de los casos eran lactantes y niños con predominancia de lesiones hipodérmicas-invasivas (n=31) y oculares (n=12)<sup>3</sup>.

Se presenta un caso de una mujer de 33 años de edad, residente en el ámbito rural, soltera, de clase social y nivel cultural bajo, sin antecedentes personales ni familiares de interés que acude a urgencias por intenso dolor cefálico tras ruptura espontánea de bultoma occipital izquierdo de 2 años de evolución no doloroso ni purulento. En la exploración física se evidencia únicamente lesión excrecente ulcerada en área occipital izquierda de aproximadamente 6x3 cm, con un importante nu-

mero de componentes larvarios blancos de aproximadamente 5 mm de longitud, móviles con una mosca viva en el centro que no se pudo recoger para estudio entomológico (figura 1 y 2). Analíticamente únicamente destacaban una PCR 10,56 mg/dl con 14.500 Leucocitos por/L, con fórmula leucocitaria normal. Se realizaron radiografía (Rx) de tórax y cráneo (figura 3) y ECG que fueron normales, salvo la afectación de partes blandas en la Rx de cráneo. Ingresó en Medicina Interna y se inició tratamiento con ivermectina (Mectizam<sup>®</sup>) 7 mg vo dosis única y ceftriaxona 2 g iv cada 24h y clindamicina 600 mg iv cada 6 horas. Se iniciaron curas con bromuro laudil dietilbencilamónio (Gerdex<sup>®</sup>) y povidona yodada (Betadine<sup>®</sup>) cada 24 horas, tras desparasitación de la herida. No se pudo averiguar género entomológico de las larvas. Se realizó TAC de Cráneo que fue normal salvo lesión de partes blandas extracraneal de 6 x 2,5 cm parietooccipital izquierda sin alteraciones óseas (figura 4). Cirugía Plástica realizó resección quirúrgica de la lesión subyacente con diagnóstico anatomopatológico de "tumor pi-



**Figura 1** Lesión excrecente en área occipital derecha, supurativa. Las áreas de mayor claridad de la lesión se corresponden a centenares de elementos larvarios de mosca.

Correspondencia:  
Jose Joaquín Hernández Roca.  
Hospital Universitario Rafael Méndez. Carretera de Granada, s/n, 30800, Lorca (Murcia).  
Tfno: 0034 / 968 44 55 58  
E-mail: josejoaquinhdzroca@gmail.com.



**Figura 2** Lesión excrecente tras la primera desparasitación en urgencias. En la figura se aprecia lesión ulcerada caudo cefálica con fistula al exterior por la que se puede evidenciar persistencia de formas larvarias en su interior.



**Figura 3** Radiografía de cráneo en proyección lateral.

lar proliferante maligno y ulcerado con focos de microinfiltración reseca en su totalidad". La paciente fue dada de alta con diagnóstico de "Zoonosis Díptera tipo Miasis Facultativa Furunculoide sobre Tumor Pilar Proliferante Maligno".

Traemos a colación este caso clínico en primer lugar por la infrecuencia de esta patología en el ser humano en España y países desarrollados, ya que son más frecuentes en los trópicos y países subdesarrollados. En segundo lugar, la actitud terapéutica de este tipo de patologías es poco clara. Algunos autores<sup>1</sup>, basan el tratamiento en hacer salir las larvas de los forúnculos mediante la privación de oxígeno mediante la obstrucción de sus espiráculos respiratorios (vendajes oclusivos con vaselina, esmalte de uñas transparente, alquitrán de tabaco o grasa de cerdo) mediante técnicas probablemente eficaces pero con poca evidencia clínica. Otros recomiendan la infiltración con lidocaina en las lesiones<sup>5</sup>. Nosotros optamos por limpiar bien y desparasitar la zona aplicar medios antisépticos tópicos, como povidona yodada o bien clorina o una solución con permanganato potásico en diferentes diluciones, e iniciar una cobertura antibiótica contra la flora contaminante de amplio espectro en espera de los cultivos y el antibiograma pertinentes, así como administrar vacunación antitetánica y gammaglobulina específica por vía intravenosa de forma inmediata. Al igual que en el caso de miasis migrantes lineales (*larva migrans*) en las que el tiabendazol (antihelmintico benzimidazolico) por vía oral podría estar recomendado<sup>6,7</sup>, asociamos al tratamiento un antihelmintico como es ivermectina sin encontrar en la pieza quirúrgica tras el tratamiento larvas vivas. Por lo que creemos que esta actitud de limpieza, desinfección, profilaxis antibiótica y antitetánica junto con la administración de un antihelmintico podría ser una opción terapéutica en nuestro medio.



**Figura 4** Corte de TAC de cráneo sin contraste. Se puede observar lesión de partes blandas extracraneal de 6 x 2,5 cm parietooccipital izquierda sin alteraciones óseas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz J.H. Miasis y tungiasis. En Mandell, Douglas y Bennet , eds. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 7ª ed. Volumen II. pp 3634-36.
2. Marquez AT, Mattos Mda S, Nascimento SB. Myasis associated with some socioeconomic factors in five urban areas of State of Rio de Janeiro. Rev Soc Brasil Med Trop 2007; 40:175-80.
3. Jiang C. A collective analysis of 54 cases of human myasis in China from 1995-2001. Chinese Med J 2002; 115:1445-7.
4. Tamir J, Haik J, Schwartz E. Myasis with Lund's fly (*Cordylobia rodhani*) in travellers. J Travel Med. 2003;10:293-295.
5. Lui H, Buck HW. Cutaneous myiasis: A simple and effective technique for extraction of *Dermatobia hominis* larvae. Int J Dermatol 1992; 31: 657-79.
6. López-Cepeda DL. Miasis foruncular de inoculación múltiple por larva de *Dermatobia hominis*. Actas Dermosifiliogr 2004; 95:633-4.
7. Jeremías X. Miasis cutáneas. Piel 2002; 17: 300-9.
8. Günter S. 1971. Clinical and epidemiological aspects of the dermal tumbu-fly myiasis in Equatorial-Africa. Br J Derm 85: 226-231.
9. West, L.S. En Hunter, G.W. 1960. Manual of Tropical Medicine 3d ed.: 737 p. Saunders. Philadelphia.
10. Rook A, Wilkinson, D.S. & Ebling F. J. G., 1892. Textbook of Dermatology. Volumen 1: 918-920. Melbourne. Blackwell.

## Carta al Director

Gonzalo Blasco-Morente<sup>1</sup>  
Aurelio Martín-Castro<sup>2</sup>  
José Gutiérrez-Fernández<sup>3</sup>  
Salvador Arias-Santiago<sup>1</sup>

### Miasis por *Calliphora* sobre pioderma gangrenoso

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

<sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

<sup>3</sup>Unidad de Gestión Clínica de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. Granada

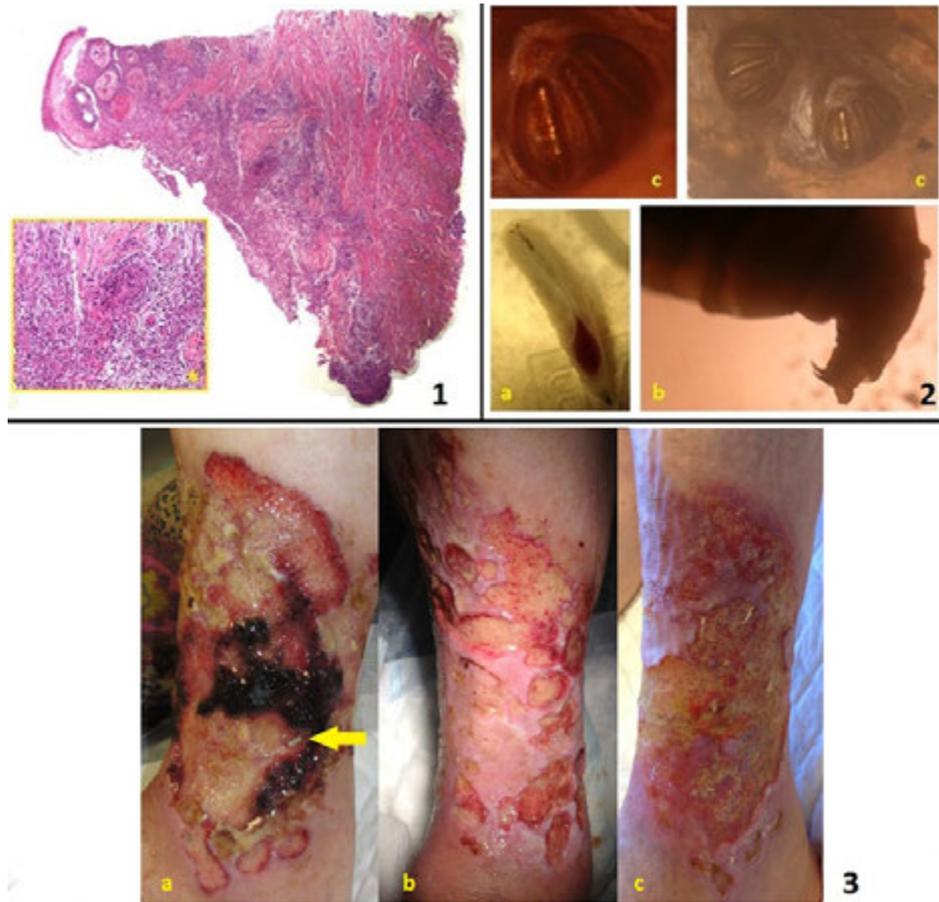
Sr. Editor: la miasis cutánea (MC) es una infestación por larvas del orden *Diptera* que se alimentan durante un período de tiempo variable de tejido muerto o vivo del huésped<sup>1</sup>. Las MC se dividen en forunculares, migratorias y de las heridas. Su incidencia es mayor en países tropicales con clima húmedo-cálido y bajo nivel socioeconómico<sup>1,2</sup>. Tanto el pioderma gangrenoso (PG) como MC son infrecuentes en nuestro entorno y la asociación de ambas no ha sido descrita previamente en la literatura<sup>1-3</sup>. La MC causada por el género *Calliphora* es extremadamente rara en humanos vivos<sup>4,5</sup>. A continuación presentamos un caso de una MC por *Calliphora* sobre un PG.

Una mujer de 76 años consultó por aparición de una úlcera muy dolorosa de 5 años de evolución que crecía de tamaño. El examen físico mostró una placa exulcerada con bordes en sacabocados y centro muy fibrinoso ocupando un área circunferencial en tercio distal de pierna izquierda con dos larvas en su interior. La analítica general fue normal, salvo proteína C reactiva 10,2 mg/dl, los autoanticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilos, anti-*Saccharomyces cerevisiae*, anti-LKM 1, antimitocondriales, antimúsculo liso, antitiroideos y antiDNA fueron negativos, al igual que las serologías de *Treponema pallidum*, virus de hepatitis e inmunodeficiencia humana. La ecografía abdominal fue normal. La histopatología de la biopsia cutánea era compatible con pioderma gangrenoso (figura 1.1). Las larvas fueron identificadas como de mosca del género *Calliphora* (figura 1.2). Los parásitos fueron retirados y se inició tratamiento con prednisona 90 mg cada 24 horas y micofenolato mofetil 500 miligramos cada 24 horas, junto con curas locales. La dosis de corticoides se disminuyó progresivamente hasta 20 mg/día y se aumentó el micofenolato hasta 1 g/día. La paciente experimentó mejoría progresiva hasta la resolución parcial de la clínica, precisando tratamiento inmunosupresor crónico (figura 1.3).

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutro-

fílica crónica de etiología desconocida e incidencia de 3-10 pacientes por millón de habitantes<sup>3,6-8</sup>. La paciente presentaba una MC sobre una úlcera de gran tamaño correspondiente a un PG ulcerativo sin asociación con una enfermedad sistémica, algo que sucede en la mitad de los casos<sup>8</sup>. La aparición de MC de heridas en países desarrollados se ve condicionado por factores predisponentes como la higiene insuficiente, dormir al aire libre, tratamiento incorrecto de las heridas, edad avanzada, enfermedades psiquiátricas, alcoholismo, diabetes mellitus o enfermedad vascular oclusiva<sup>1,2</sup>. Las especies de dípteros causantes de MC más frecuentes en el mundo son *Cochliomyia hominivorax* (gusano barrenador del Nuevo Mundo) y *Chrysomya bezziana* (gusano barrenador del Viejo Mundo), de la familia *Calliphoridae* y *Wohlfahrtia magnifica* de la familia *Sarcophagidae*<sup>1,5</sup>. En España se han descrito más de 47 especies capaces de producir MC, la mayor parte pertenecientes a la familia *Sarcophagidae* (mosca de la carne)<sup>1,2</sup>. Aunque no pudimos identificar la especie, el género implicado fue *Calliphora*, de la familia *Calliphoridae*, excepcional en nuestro entorno. Este género comprende moscas de tamaño medio a grande con dos especies presentes en España: *C. vomitoria* y *C. vicina*<sup>1,4</sup>. Son comunes en áreas urbanas con temperaturas entre 13-24°C, siendo conocidas como mosca azul por la coloración azul-grisácea de su tórax y abdomen. Las hembras adultas dejan sus huevos sobre cadáveres frescos, inmediatamente después de su muerte, bajo condiciones favorables<sup>4</sup>. La capacidad de estas moscas para localizar y colonizar los cadáveres se ha empleado para estimar el intervalo postmortem o realizar análisis toxicológicos en investigaciones forenses<sup>4</sup>. Sus larvas se alimentan de materia orgánica en descomposición, principalmente de carroña animal. En nuestro caso la presencia de una úlcera de gran tamaño con abundante tejido necrótico en su interior pudo favorecer la infestación. La terapia larval se considera un método efectivo de desbridamiento de úlceras, por ello podrían resultar beneficiosas en la paciente<sup>9</sup>. Sin embargo, la presencia de larvas no esterilizadas en una herida puede provocar sobreinfección, recomendándose su retirada mecánica. Este caso confirma que la MC es una complicación potencial de las heridas, como el PG, que debemos considerar y prevenir con una limpieza y cuidado de estas adecuado.

Correspondencia:  
Gonzalo Blasco Morente  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avenida de las Fuerzas Armadas N°2, CP.: 18014, Granada, España.  
Tfno.: 958020494  
E-mail: gonzaloblascomorente@gmail.com



**Figura 1** 1. Biopsia cutánea punch que corresponde a piel con edema e hiperplasia epidérmica con denso infiltrado inflamatorio. \*A mayor aumento se observa que el infiltrado está constituido por neutrófilos y material necrótico. 2. a) Vista global de la larva de *Calliphora*, b) vista lateral de último segmento y c) espiráculos posteriores. 3. Evolución clínica de pioderma gangrenoso: a) Placa exulcerada de 20 por 11 cm con bordes en sacabocados y centro muy fibrinoso ocupando un área circunferencial en tercio distal de pierna izquierda con larva en su interior (flecha), b) Día 15 y c) Día 60.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- McGraw TA, Turiansky GW. Cutaneous myiasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:907-26.
- Francesconi F, Lupi O. Myiasis. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:79-105.
- Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *JEADV* 2009; 23:1008-17.
- Salveti M, Corbellini C, Aggiusti C, Agabiti Rosei E, Muiasan ML. *Calliphora* vicina human myiasis: a case report. *Intern Emerg Med* 2012; 7:S135-7.
- Cruz S. El estudio de las miasis en España durante los últimos cien años. *Ars Pharmaceutica* 2000; 41:19-26.
- Suárez-Pérez JA, Herrera-Acosta E, López-Navarro N, Vilchez-Márquez F, Prieto JD, Bosch RJ e tal. Pyoderma gangrenosum: a report of 15 cases and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103:120-6.
- Ormaechea-Pérez N, López-Pestaña A, Lobo-Morán C, Tuneu-Valls A. Superficial granulomatous pyoderma. Report of 2 cases treated with topical tacrolimus. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104:721-4.
- Brooklyn T, Dunill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006; 333:181-4.
- Wolff H, Hansson C. Larval therapy – an effective method of ulcer debridement. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:134-7.

## Carta al Director

Bárbara Gómez-Alonso<sup>1</sup>  
Juan Diego Jiménez-  
Delgado<sup>2</sup>  
Alberto Tenorio-Abreu<sup>3</sup>  
Jesús Monterrubio-Villar<sup>2</sup>

### Absceso esplénico relacionado con *bacteriemia por Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. A propósito del primer caso descrito en España

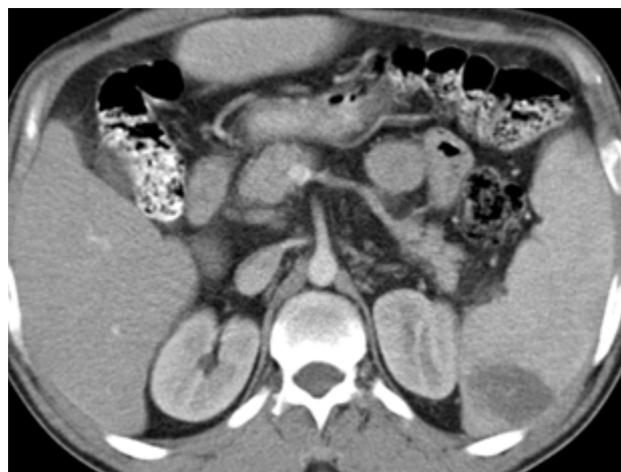
<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena, Badajoz.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena, Badajoz.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

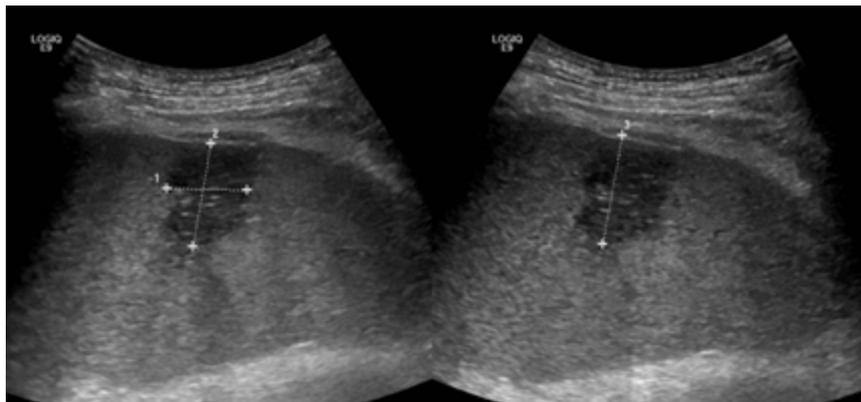
Sr Editor: son muy pocos los casos descritos de abscesos esplénicos etiológicamente relacionados con el grupo *Streptococcus bovis* y todavía menos con el subtipo *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* (*S. bovis* biotipo II/2). Actualmente existen muy pocas series publicadas que ayuden a correlacionar los cuadros clínicos asociados a bacteriemia por *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, y en éstas, la bacteriemia se asocia a un origen hepato-biliar e inmunodepresión como factor predisponente<sup>1-5</sup>. Presentamos el caso de un varón de 41 años de edad con antecedentes de hepatopatía crónica de origen etílico que presentaba fiebre y sensación distérmica que comenzó tras 3 días pintando su domicilio con pintura que contenía disolventes aromáticos volátiles de tipo benceno. En la exploración se observó ictericia y signos de mala perfusión periférica, con hipotensión a pesar de reposición de volumen, fallo renal (creatinina 1,8 mg/dl), fallo hepático (bilirrubina total 3 mg/dl), plaquetas 126.000 /mm<sup>3</sup>, actividad de protrombina 62%, leucopenia de 1.900/mm<sup>3</sup> con neutropenia severa (3,1% neutrófilos), por lo que ingresa en el Servicio de Medicina Intensiva (UCI). Se inició tratamiento antibiótico empírico con daptomicina (10 mg/kg/día) y tobramicina (5 mg/kg/día) en unidosis diaria y precisó apoyo vasoactivo en los primeros días. En los hemocultivos creció *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. Se realizó frotis sanguíneo observando una ausencia de blastos por lo que se inició tratamiento empírico con factor estimulante de granulocitos (30 mg /24 h) durante 6 días, con posterior recuperación completa. Todo el estudio de inmunosupresión resultó negativo. Ante la persistencia de fiebre al 7º día se realizó una ecocardiografía transtorácica sin observarse vegetaciones, ni signos indirectos de endocarditis, y también se realizó una tomografía computerizada (TC) tóraco-abdominal (figura 1) donde se evidenció esplenomegalia con imagen pseudonodular de menor captación en el polo inferior sugere de absceso. El paciente evolucionó favorablemente tras el tratamiento antibiótico empírico, se retiró tobramicina el 4º

día tras el aislamiento de cocos grampositivos en los hemocultivos y posteriormente se añadió gentamicina (5 mg/kg/día) en unidosis diaria durante 21 días tras la visualización de las imágenes del bazo. Se retiró progresivamente el apoyo vasoactivo y se observó mejoría de la disfunción multiorgánica, Ante el aislamiento de *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* se realizó colonoscopia digestiva que descartó patología colónica. Tras la negativización de los hemocultivos a los 6 días de tratamiento, la ausencia de vegetaciones y de signos indirectos de endocarditis en dos ecocardiografías transtorácicas separadas en 10 días, con la imposibilidad de realización de ecocardiografía transesofágica en nuestro centro, y la buena evolución del paciente, se decidió completar tratamiento antibiótico durante 6 semanas y comprobar la regresión progresiva de las lesiones del bazo en sucesivos controles ecográficos (figura 2). Finalmente el paciente fue dado de alta tras 46 días de estancia hospitalaria.



**Figura 1** Tomografía computerizada toraco-abdominal: esplenomegalia con una imagen pseudonodular de menor captación en el polo inferior.

Correspondencia:  
Bárbara Gómez-Alonso  
Servicio de Microbiología. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena.  
Ctra. Don Benito-Villanueva de la Serena, km 3. Don Benito, Badajoz. C.P. 06400  
Tel.: 924 38 68 00.  
Fax: 924 38 68 01  
E-mail: barbaragomezalonso@hotmail.com



**Figura 2** Ecografía del bazo: absceso en polo inferior.

Los abscesos esplénicos son infrecuentes pero su incidencia en pacientes hospitalizados (0,14–0,7%) está en aumento gracias a las técnicas diagnósticas de imagen. Producen un cuadro inespecífico responsable en parte de la demora diagnóstica donde el principal factor predisponente es la inmunodepresión y suelen ser secundarios a bacteriemias de otros procesos infecciosos. La etiología está condicionada por la localización geográfica y por las condiciones clínicas subyacentes. Los microorganismos tradicionalmente aislados con mayor frecuencia entre los grampositivos son *Streptococcus* spp y *S. aureus*, y entre los gramnegativos, *Salmonella* spp y *E. coli*. El diagnóstico microbiológico debe de hacerse con muestras del propio absceso (contraindicado en el presente caso por el estado crítico en el que se hallaba el paciente) y de hemocultivos. La recuperación del agente etiológico en los hemocultivos oscila del 32 al 72%. En nuestro caso se recuperó en dos parejas de tres hemocultivos al inicio de su ingreso en UCI y la identificación se realizó mediante el sistema API 20 Strep (BioMérieux, Francia) (porcentaje de identificación del 99,9%), la mejor alternativa cuando no se disponen de técnicas moleculares ya que es capaz de identificar las distintas subespecies<sup>6,7</sup>.

El aislamiento microbiológico presentó sensibilidad a penicilina, vancomicina, teicoplanina, daptomicina, levofloxacino y resistencia a eritromicina, clindamicina y tetraciclina. El tratamiento de elección en el caso que presentamos fue penicilina asociado a un aminoglucósido (o glucopéptido si el paciente es alérgico); se pudo haber desescalado de daptomicina a penicilina una vez descartada la posibilidad de endocarditis y la recuperación de la disfunción multiorgánica del paciente.

En el caso que presentamos, el paciente había estado expuesto a inhalación de pinturas que contienen benceno los días antes de iniciarse el cuadro clínico. El benceno produce un efecto tóxico y carcinogénico cuando es inhalado, y es el sistema hematopoyético su principal diana pudiendo provocar de manera transitoria inmunosupresión. El benceno se descompone en sus metabolitos en el hígado y la médula ósea, y la mayoría de éstos son desechados por la orina a las 48h tras exposición. Existen distintas pruebas para evaluar una posible intoxicación

por benceno (test del aliento, nivel de benceno en sangre o nivel de sus metabolitos en la orina), pero en general no son muy útiles para detectar intoxicaciones por bajos niveles de benceno o sus metabolitos.

En la búsqueda bibliográfica realizada desde 1983 hasta 2014 a través de la base de datos Medline (PubMed) usando como descriptores: "*S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* and splenic abscess", "*S. bovis* and splenic abscess", "*S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* and bacteremia" y "*S. bovis* and bacteremia"; se hallaron 6 casos (uno de ellos documentado en España) de abscesos esplénicos por *S. bovis*<sup>8–12</sup>. Sólo en uno de ellos la identificación fue a nivel de subespecie<sup>9</sup> (*S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*).

En 5 de los 6 casos citados, el origen del absceso esplénico fue una endocarditis<sup>8,10–12</sup> y en el restante la causa fue desconocida<sup>9</sup>. Aunque en nuestro caso el origen también se desconoce, la inmunosupresión mantenida por la intoxicación etílica crónica pudo verse agravada por la inhalación de compuestos aromáticos presentes en la pintura, favoreciendo así una bacteriemia transitoria que potencialmente produjera el absceso esplénico. A diferencia de los 6 casos revisados, que cursaron con leucocitosis, el nuestro cursó con neutropenia severa probablemente debida a intoxicación por benceno, conocido agente mielotóxico. Estas características, hacen único este caso clínico entre la bibliografía consultada.

En la actualidad, está descrita la fuerte asociación entre las bacteriemias producidas por *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* con alteraciones de las vías biliares y/o del parénquima hepático; y en menor medida con patología colónica o endocarditis<sup>1</sup>. También hay casos descritos de meningitis en neonatos<sup>13</sup> y adultos<sup>14</sup>, así como casos aislados de artritis<sup>15</sup>, infección intrauterina<sup>16</sup> y corioamnionitis<sup>17</sup>.

En resumen, los antecedentes de hepatopatía crónica de origen etílico y la inmunodepresión transitoria asociada posiblemente a la intoxicación por inhalación de benceno fueron presumiblemente factores predisponente para la aparición de bacteriemia por *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, y muy probablemente el origen del absceso en el bazo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de la Dra. Carmen González y del Dr. Antonio Valle, así como al resto del personal del Servicio de Microbiología del Hospital de Don Benito-Villanueva de la Serena.

## FINANCIACION

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Corredoira J, Alonso MP, García-Garrote F, García-Pais MJ, Coira A, Rabuñal R, et al. *Streptococcus bovis* group and biliary tract infections: an analysis of 51 cases. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:405-9.
2. Gómez-Cáceres JL, Gil Y, Burillo A, Wilhelmi I, Palomo M. Cuadros clínicos asociados a bacteriemia causada por las nuevas especies incluidas en el antiguo *Streptococcus bovis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 175-9.
3. Romero-Hernández B, del Campo R, Cantón R. *Streptococcus bovis*, situación taxonómica, relevancia clínica y sensibilidad antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31:14-9.
4. Fernández-Ruiz M, Villar-Silva J, Llenas-García J, Caurcel-Díaz L, Vila-Santos J, Sanz-Sanz F et al. *Streptococcus bovis* bacteraemia revisited: Clinical and microbiological correlates in a contemporary series of 59 patients. *J Infect* 2010, 307-13.
5. Llenas-García J, Fernández-Ruiz M, Caurcel L, Enguita-Valls A, Vila-Santos J, Guerra-Vales JM. Splenic abscess: A review of 22 cases in a single institution. *Eur J Intern Med* 2009, 537-9.
6. Romero B, Morosini MI, Loza E, Rodríguez-Baños M, Navas E, Cantón R et al. Reidentification of *Streptococcus bovis* isolates causing bacteremia according to the new taxonomy criteria: still and issue? *J Clin Microbiol* 2011, 3228-33.
7. Del Campo-Moreno R. ¿Es necesario identificar correctamente y a nivel de subespecie los aislados del grupo de *Streptococcus bovis*? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 173-4.
8. López F, Navarro V, González E, Gregori J, Custardoy J. Absceso esplénico por *Streptococcus bovis*. Primer caso en España y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 2003; 563-5.
9. Su Y, Miao B, Wang H, Wang C, Zhang S. Splenic abscess caused by *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* as presentation of a pancreatic cancer. *J Clin Microbiol* 2013; 4249-51.
10. Genta PR, Carneiro L, Genta EN. *Streptococcus bovis* bacteremia: unusual complications. *South Med J* 1998; 1167-8.
11. Haiat R, Gabarre J, Desoutter P, Stoltz JP, Halphen C. Splenic abscess disclosing endocarditis. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1985; 625-7.
12. Belinkie SA, Narayanan NC, Russell JC, Becker DR. Splenic abscess associated with *Streptococcus bovis* septicemia and neoplastic lesions of the colon. *Dis Colon Rectum* 1983; 823-4.
13. Klatte JM, Clarridge JE, Bratcher D, Selvarangan R. A longitudinal case series description of meningitis due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* in infants. *J Clin Microbiol* 2012; 57-60.
14. Sturt AS, Yang L, Sandhu K, Pei Z, Cassai N, Blaser MJ. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* (biotype II/2), a newly reported cause of adult meningitis. *J Clin Microbiol* 2012; 2247-9.
15. Lorenzo-Garde L, Bolaños M, Rodríguez JP, Martín AM. Artritis séptica de rodilla protésica por *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 371-2.
16. Binghuai L, Wenjun S, Xinxin L. Intrauterine infection and post-partum bacteremia due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. *J Med Microbiol* 2013; 1617-9.
17. Steux R, Dubois D, Bonnet R, Jacquetin B, Hennequin C. *Streptococcus anginosus* and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* choriomnionitis. *Med Mal Infect* 2008; 507-9.

## Carta al Director

Beatriz Iglesias<sup>1</sup>  
Gema Sierra<sup>1</sup>  
M<sup>a</sup> del Mar Cimarra<sup>1</sup>  
Pedro de la Iglesia<sup>1</sup>  
Ana Albuerne<sup>1</sup>  
Jonathan Fernandez<sup>2</sup>  
Henar Villar<sup>1</sup>

### Bacteriemia por *Shigella flexneri* en un adulto y revisión de la literatura

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. Hospital San Agustín. Avilés.

<sup>2</sup>Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Sr. Editor: *Shigella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, formada por 4 subgrupos: A: *dysenteriae*, B: *flexneri*, C: *boydii* y D: *sonnei*. y 40 serotipos. El hombre es el único reservorio y la transmisión es principalmente persona a persona, pero también por ingesta de agua y alimentos contaminados. Clínicamente varía desde formas asintomática a un cuadro de disentería caracterizado por heces con sangre y moco por afectación de colon y recto pero sin penetrar la lámina propia, por lo que la bacteriemia es infrecuente<sup>1</sup>.

Presentamos un caso de bacteriemia por *Shigella flexneri* en un hombre de 66 años, diabético con hipercolesterolemia, episodio de ictus un año antes y diarrea de meses de evolución. Ingresó por cuadro de astenia con fiebre de 38°C y diarrea episódica, sin sangre, ni moco y sin dolor abdominal. En la analítica destacaba: glucemia de 200 mg/dL, leucocitosis de  $15,8 \times 10^3/\mu\text{L}$  con desviación izquierda y proteína C reactiva de 27,31 mg/dL, resto de parámetros normales. Colonoscopia y TAC abdominal fueron normales. Se inició tratamiento empírico con ciprofloxacino de 400 mg/12 horas previa recogida de coprocultivo y hemocultivos (BacT/ALERT 3D). Ambos fueron positivos para *Shigella* spp. (Vitek2) sensible a ceftriaxona y ciprofloxacino, y resistente a ampicilina y cotrimoxazol. Se envió a centro de referencia para tipificar con antisueros polivalentes de grupo (Becton Dickinson) con el resultado de *S. flexneri*. El paciente evolucionó favorablemente siendo dado de alta a los diez días. Tres meses después permanece asintomático. La bacteriemia por *Shigella* es poco frecuente, la incidencia se estima entre el 0-7%, siendo más común en niños principalmente menores de cinco años<sup>2</sup>, en países desarrollados es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos o edad avanzada asociándose con un incremento del riesgo de muerte<sup>3</sup>. La inmunidad del huésped juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad sistémica y así se describen como factores predisponentes la malnutrición

en niños, la diabetes y los procesos malignos<sup>4</sup>. Revisada la literatura española, se describen 9 casos de bacteriemia por *Shigella* sp en adultos<sup>5</sup>, los primeros casos descritos en 1981 por Pérez Saenz et al. En cinco casos, incluido el nuestro, eran mayores de 65 años. Con respecto a los factores de riesgo, tres pacientes eran diabéticos, cuatro presentaban cirrosis hepática, esplenectomía, leucemia mieloide crónica y etilismo crónico, respectivamente, estos dos últimos fallecieron. En los tres casos restantes no había factores de riesgo. En seis casos los hemocultivos fueron positivos para *S. flexneri* y en el resto para *S. sonnei*. El tratamiento de elección de las infecciones por *Shigella* es ciprofloxacino y como alternativa cotrimoxazol, ceftriaxona, cefixima o azitromicina en dosis única<sup>6,7</sup>. El caso descrito pone de manifiesto que la infección por *Shigella* puede presentarse con cuadros de gastroenteritis muy variados. Nuestro paciente presentaba diarrea crónica, sin asociarse a brote. Ya que la bacteriemia por *Shigella* es excepcional y puede afectar a inmunocompetentes, sería recomendable en caso de gastroenteritis con afectación sistémica realizar, además de coprocultivo, hemocultivos para su diagnóstico, incluyendo a otros enteropatógenos más frecuentes como *Salmonella* y *Campylobacter*.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Struelens MJ, Patte D, Kabir I, Salam A, Nath SK, Butler T. Shigella septicemia: prevalence, presentation, risk factors and outcome. *J Infect Dis* 1985; 152:784-90.
2. Martin T, Habbick BF, Nyssen J. Shigellosis with bacteremia: a report of two cases and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2:21-6.
3. Huebner J, Czerwenka W, Gruner E, Von Graevenitz A. Shigellemia in AIDS patients: case report and review of the literature. *Infection* 1993; 21:122-4.
4. Keddy KH, Sooka A, Crowther-Gibson P, Quan V, Meiring S, Cohen C, et al. Systemic Shigellosis in South Africa. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1448-54.
5. Franco AI, Ortiz J, Cabello N, Ruiz JM, Garcia MI. Disentería bacteriémica por *Shigella* en un adulto. *Rev Esp Quimioter*

Correspondencia:  
Beatriz Iglesias Rodríguez  
Hospital San Agustín. Camino de Heros n°6.  
33401 Avilés (Asturias).  
Tfno: 985 12 30 30. Ext 24161.  
E-mail: beatriz.iglesias@sespa.princast.es

2010; 23:51-52.

6. Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controled trial. *Ann Inter Med* 1997; 126:697-703.
7. Basualdo W, Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in childrem. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:374-7.

## Carta al Director

Javier Colomina-Rodríguez  
Jesús J. Gil-Tomás  
Virginia Pérez-Doñate  
María Borrás-Máñez

# Antibióticos en la Comunidad Valenciana: controlando el gasto pero no el consumo

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de La Ribera, Alzira (Valencia).

Sr. Editor: España es el segundo país del mundo con mayor consumo de fármacos por persona<sup>1</sup>. Los médicos españoles prescriben más de 950 millones de recetas al año<sup>2</sup>, y la factura de los fármacos hospitalarios junto con los dispensados a través de oficinas de farmacia supone un 30% del gasto sanitario público total<sup>3</sup>.

En relación con los antibióticos, nuestro país también se encuentra entre los estados europeos con mayor consumo<sup>4</sup>. Según datos del ESAC-Net (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*), en el año 2010, el consumo de antibióticos en España fue de 20,3 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DDD), ocupando la posición once entre los veintiséis estados participantes<sup>5</sup>. Se estima que, adicionalmente, un 30% son dispensados sin la receta médica correspondiente<sup>6</sup>. Estos hechos, junto con una excesiva auto-medicación entre la población, son generadores de un importante problema de salud, ya que inducen la progresiva aparición de resistencias bacterianas a antimicrobianos.

En los últimos años se han implementado en España diversas medidas orientadas a disminuir el gasto farmacéutico. Las acciones de mayor impacto adoptadas por la Administración se han basado en medidas legislativas dirigidas a reducir el precio de los medicamentos, fundamentalmente las reducciones del precio de venta al público (PVP) recogidas en los reales decretos-ley 8/2010 y 9/2011. Aunque se han desarrollado algunas campañas sobre el uso racional de los antibióticos, las medidas encaminadas a reducir el consumo de los mismos no han sido lo suficientemente fructíferas. El objetivo del presente estudio ha sido analizar la evolución del gasto y del consumo de antibióticos en la Comunidad Valenciana (CV) en los últimos años.

Para ello, se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y comparativo de los antibióticos dispensados durante el periodo 2006-2011 en la CV. Como fuente de información se ha utilizado la aplicación informática GAIA de la *Conselleria de*

*Sanitat*, que recoge información sobre todos los medicamentos dispensados a través de receta oficial (consulta realizada el 4/7/13). Las variables analizadas fueron: número de recetas dispensadas, número de envases dispensados, consumo de antibióticos (en DDD) e importe (en euros). Los datos poblacionales se han obtenido del Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es); consulta realizada el 5/10/13).

Un resumen de los resultados más relevantes se muestra en la tabla 1. Durante el periodo de estudio, el número de habitantes en la CV se ha mantenido más o menos estable con una media poblacional de  $5.007.518 \pm 131.313$ . El número de recetas y envases dispensados tampoco se ha incrementado a lo largo de los años, siendo los valores medios por habitante de  $0,09 \pm 0,01$  recetas y de  $1,12 \pm 0,01$  envases. El consumo de antibióticos se ha mantenido igualmente estable durante el periodo de estudio ( $20,93 \pm 0,52$  DDD). Sin embargo, el gasto farmacéutico en antibióticos ha sufrido una significativa disminución ( $p < 0,05$ ), ya que el gasto por receta y habitante ha pasado de 10,0 euros (en el 2006) a 6,3 euros (en el 2011), con una reducción acumulada del 37,8% desde el año 2006 hasta el 2011.

En los últimos años se ha insistido en que el crecimiento del gasto en medicamentos no era sostenible y que había que tomar medidas para su estabilización. Según datos del Ministerio de Sanidad<sup>7</sup>, el número de recetas oficiales de medicamentos dispensadas en la CV en el periodo 2009-2011 se ha mantenido más o menos constante ( $9.706.716 + 210.886$ ), mientras que el gasto farmacéutico ha sufrido un importante descenso, pasando de 137 millones (en 2009) a 117 millones (en 2011). Los resultados de este estudio demuestran igualmente que la factura farmacéutica de los antibióticos en la CV ha sufrido una clara disminución, aunque los datos muestran que su consumo sigue siendo elevado (superior a 20 DDD).

Aunque el control del precio de los medicamentos es un objetivo primordial, las autoridades sanitarias deberían tener en consideración otros aspectos no menos importantes. Se requieren más medidas y campañas institucionales en España, idealmente multidisciplinarias y mantenidas en el tiempo, para mejorar la racionalización de los antiinfecciosos, entre las que destacarían: 1) Mejora en la formación de los pro-

Correspondencia:  
Dr. Javier Colomina Rodríguez.  
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de La Ribera.  
Carretera de Alzira-Corbera Km. 1. 46600-Alzira (Valencia).  
E-mail: [jcolomina@hospital-ribera.com](mailto:jcolomina@hospital-ribera.com)

**Tabla 1** Recetas, envases, consumo y gasto de antibióticos en la Comunidad Valenciana durante el período 2006-2011.

Año	Población (habitantes)	Recetas (R/hab) (unidades)	Envases (E/hab) (unidades)	Consumo (DDD)	Importe (I/hab) (euros)	Importe (incremento anual)	Importe (incremento acumulado)
2006	4.806.908	3.760.126 (0,08)	4.202.843 (1,12)	20,75	48.218.179 (10,0)		
2007	4.885.029	3.869.993 (0,08)	4.339.955 (1,12)	21,51	48.685.762 (10,0)	0,97%	0,97%
2008	5.029.601	3.775.903 (0,08)	4.270.997 (1,13)	21,03	46.065.979 (9,2)	-5,38%	-4,41%
2009	5.094.675	3.762.999 (0,09)	4.228.571 (1,12)	20,11	44.172.260 (8,7)	-4,11%	-8,52%
2010	5.111.706	3.634.635 (0,09)	4.067.918 (1,12)	20,73	38.456.643 (7,5)	-12,94%	-21,46%
2011	5.117.190	3.750.923 (0,12)	4.174.404 (1,11)	21,43	32.173.306 (6,3)	-16,34%	-37,80%

fesionales sanitarios y adecuación de los tratamientos. Está documentado que hasta el 55% de las infecciones del tracto respiratorio superior, que generalmente son de etiología viral, son tratadas empíricamente con antibióticos<sup>8</sup>. 2) Mayor concienciación de los farmacéuticos a la hora de dispensar antimicrobianos. Pese a estar legislado, la venta de antibióticos sin la correspondiente receta médica no es infrecuente en España, con un porcentaje variable que oscila del 17% al 80%, dependiendo del tipo de patología con la que el paciente acude a la oficina de farmacia<sup>9</sup>. 3) Incremento de la información a la población acerca del uso racional de los antibióticos y las consecuencias negativas de su mala utilización, especialmente a los grupos con mayor consumo de antiinfecciosos (niños menores de 5 y adultos mayores de 65 años). Numerosos estudios avalan que la automedicación, el botiquín casero y el incumplimiento terapéutico por parte del paciente son los principales problemas del empleo de los antibióticos en España<sup>10</sup>. 4) Eliminación de aquellos fármacos con escaso valor añadido en relación con su coste-efectividad. 5) Modulación del rol de la industria farmacéutica en la formación y la información de los profesionales sanitarios. Junyent *et al.* han estimado que el 54% de los médicos de Atención Primaria no considera totalmente útil la bibliografía facilitada por la industria farmacéutica y que la mayoría de los médicos (87%) confiesan relacionarse con ella principalmente para la financiación de la autoformación médica<sup>11</sup>. El SNS debería contar con un sistema propio y autónomo para estos fines.

El control del gasto no supone control del consumo. En los últimos años, el gasto farmacéutico de los antibióticos en la CV ha disminuido considerablemente pero su consumo sigue siendo elevado, especialmente cuando se compara con otros países europeos, por lo que se requieren medidas que incidan más en el empleo adecuado de este grupo de medicamentos.

#### AGRADECIMIENTOS

A todo el personal que gestiona el sistema GAIA de la Conselleria de Sanidad por la aportación de los datos.

#### FINANCIACION

Este trabajo ha sido parcialmente financiado a través de una Beca de Investigación del Hospital Universitario de La Ribera.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Richards M. Extent and causes of international variations in drugs usage. A report for the Secretary of State for Health by Professor Sir Mike Richards CBE. London: Central Office of Information; 2010.
- Indicadores de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud a través de receta. Año 2010. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011;35:134.
- Laporte J-R, Bosch M. Crisis y política de medicamentos. *Aten Primaria* 2012; 44:306-308.
- Lázaro-Bengoia E, de Abajo Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:10-6.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010. Stockholm: ECDC; 2013.
- Campos J, Ferech M, Lázaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, Goosens H. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 698-701.
- Farmacia. Datos de facturación de recetas médicas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultada 5 octubre 2013]. Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/profesionales/farmacia/datos/home.htm>
- Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Meneu R. La prescripción farmacéutica en Atención Primaria. Mucho más que un problema de gasto. En:

Ortún, V, editor. La refundación de la Atención Primaria. Madrid: Springer Healthcare. 2011. p. 53-70.

9. Llor C, Corts JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1345-9.
10. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003; 32:42-7.
11. Junyent M, Camp J. ¿Es necesaria la industria farmacéutica en la actividad extraasistencial de los médicos de atención primaria?. *Aten Primaria* 2005; 35:375.



