



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 28

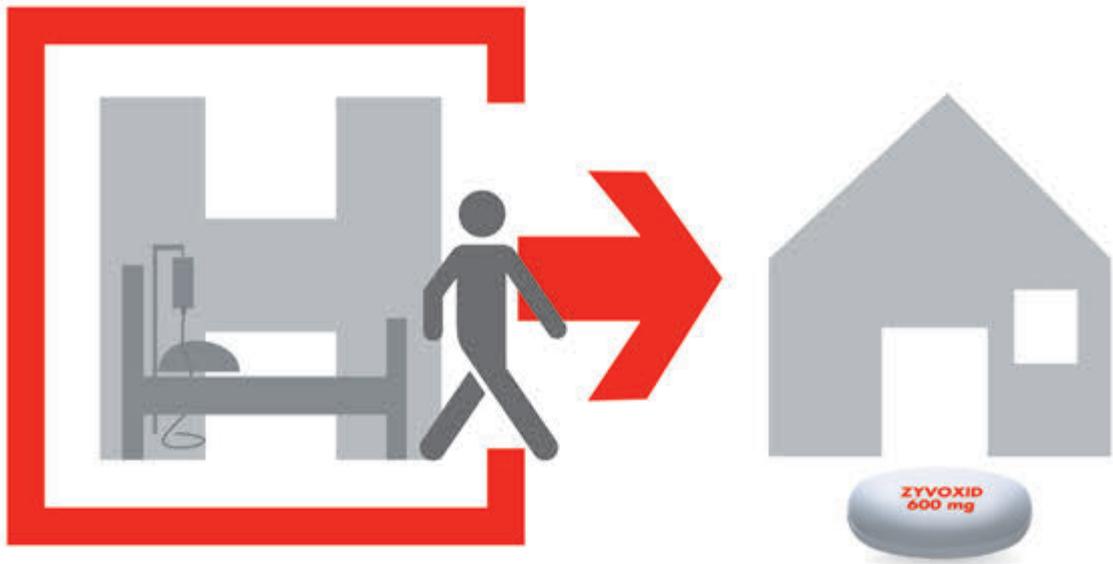
Número 1

Febrero 2015

Páginas: 1-60



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia



La libertad de la terapia secuencial

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

IV/Oral
ZYVOXID[®]
(linezolid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

IV/Oral

ZYVOXID®

(linezolid)

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

Comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 600 mg de linezolid. Granulado para suspensión oral: Cada 5 ml contienen 100 mg de linezolid, tras su reconstitución con 123 ml de agua. Solución para perfusión: Cada ml contiene 2 mg de linezolid. Cada bolsa de perfusión de 300 ml contiene 600 mg de linezolid. Para consultar la lista de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos con película: Comprimidos blancos, ovales con "ZYVOXID 600 mg" impreso en una cara. Granulado para suspensión oral: Granulado blanco o amarillo pálido con sabor a naranja. 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 monoaminoxidases 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-HT₂ de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p.ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p.ej. dopamina, 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 monoaminoxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid sobre el riesgo de inhibición de la MAO en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible una estrecha observación y monitorización del paciente (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La suspensión oral reconstituida contiene una fuente de fenilalanina (aspartamo) equivalente a 20 mg por cada 5 ml de suspensión. Por tanto, esta formulación puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria. La suspensión contiene también sacarosa, manitol y 1,7 mg/ml de sodio. Por tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. La suspensión oral contiene manitol, lo que puede tener un ligero efecto laxante. La suspensión oral contiene 8,5 mg de sodio por cada 5 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; que reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o afecte de forma adversa el recuento o la función plaquetaria; que presenten insuficiencia renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Linezolid debe administrarse únicamente a aquellos pacientes en los que se pueda realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas. Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave debe interrumpirse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implantar las medidas terapéuticas apropiadas. Se recomienda además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal. En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante 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 monoaminoxidasa (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 se administre 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 Zyoovid. 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 Zyoovid. 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 Zyoovid; 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 Zyoovid solución para perfusión físicamente no es compatible con los siguientes compuestos: amfetrolina B, hidrocloruro de clorpromacina, diazepam, isoniatol de pentamida, lactobionato de eritromicina, fenitoina sódica y sulfametoxazol/trimetoprim. Además, químicamente no es compatible con ceftriaxona sódica. **Periodo de validez:** Zyoovid 600 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años. Zyoovid 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 que lo protege. 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%	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes: Candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infección fúngica. Poco frecuentes: Vaginitis.	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes: (frecuencia notificada por el personal sanitario) Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.	
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes: Insomnio.	
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes: Cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico). Poco frecuentes: Mareos, hipoestesia, parestesia.	
Trastornos oculares	
Poco frecuentes: Visión borrosa.	
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes: Acúfenos.	
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes: Hipertensión, flebitis / tromboflebitis.	
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: Dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, boca seca, dispepsia, gastritis, glositis, heces blandas, pancreatitis, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua.	
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes: Pruebas de función hepática anormales.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes: Dermatitis, diaforesis, prurito, erupción, urticaria.	
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes: Poliuria.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes: Trastornos vulvovaginales.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes: Escalofríos, fatiga, fiebre, dolor en la zona de inyección, sed aumentada, dolor localizado.	
Exploraciones complementarias	
Bioquímica	
Frecuentes:	Aumento de AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina, BUN, creatinina, lipasa, amilasa o glucemia no basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato.
Poco frecuentes:	Aumento de bilirrubina total, creatinina, sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o disminución de cloruro.
Hematología	
Frecuentes:	Neutrofilia o eosinofilia. Disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de hematies. Aumento o disminución del recuento de plaquetas o leucocitos.
Poco frecuentes:	Aumento del recuento de reticulocitos. Neutropenia.
Frecuente \geq 1/100 y $<$ 1/10 ó \geq 1% y $<$ 10%	Poco frecuente \geq 1/1.000 y $<$ 1/100 ó \geq 0,1% y $<$ 1%

de fugas, no debe utilizarse porque puede haber perdido la esterilidad. La solución se inspeccionará visualmente antes de su uso y sólo deben utilizarse las soluciones transparentes y libres de partículas. No utilizar estas bolsas en conexiones seriadas. Desechar toda la solución sobrante. No volver a utilizar bolsas usadas. Zyoovid 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:** Zyoovid 2 mg/ml Solución para perfusión. Nº de autorización de comercialización: 64.106; Zyoovid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral: 64.107.a; 64.108; Zyoovid 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):** Zyoovid 2 mg/ml Solución para perfusión intravenosa x 10 bolsas: 667,76 €. Zyoovid 600 mg Comprimidos con cubierta pelicular x 10 comprimidos: 667,76 €. Zyoovid 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 o llamando al: 900 354 321. **BIBLIOGRAFÍA:** 1. Vardakas KZ et al. Association of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of linezolid with infection outcome. Curr Drug Metab. 2009 Jan;10(1):2-12. 2. Plosker GL et al. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections. Pharmacoeconomics. 2005;23(9):945-64.

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

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

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

© Copyright 2014
Sociedad Española de
Quimioterapia

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



Sociedad Española de Quimioterapia

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

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

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de
soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

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

Impresión
España

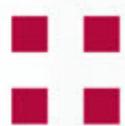
Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid free paper.

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**[®]
daptomicina

EFICACIA

- ▶ **Único antibiótico aprobado en los últimos 30 años para tratar bacteriemia y endocarditis bacteriana del lado derecho**^{1,2*}.
- ▶ **Actividad bactericida frente a una amplia gama de bacterias grampositivas** incluyendo tanto SARM y SASM^{3,4}. **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**¹.

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**⁵.

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

 **CUBICIN**[®]
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[®] es una marca registrada de Cubist Pharmaceuticals, Inc. ("Cubist") y está registrada en Estados Unidos y en otras jurisdicciones. Novartis comercializa CUBICIN[®] 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 debido 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/m² pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC_{0-24h} (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 debido 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:** Anafilaxia**. **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. *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). **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. †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, Wimbleshurst 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)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. García Rodríguez (Madrid)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
H. Giamarellou (Grecia)
A. C. Gómez García (Badajoz)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
E. Gotuzzo (Perú)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
N. Gutierrez Zufiaurre (Salamanca)
J. Hernández Quero (Granada)
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)
R. Isturiz (Venezuela)
J. Kosmidis (Grecia)
H. Lecour (Portugal)
J. Liñares (Barcelona)

J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
A. M. Martín Sánchez (Las Palmas)
I. Martínez Gil (Madrid)
L. Martínez Martínez (Santander)
E. Maseda (Madrid)
T. Mazzei (Italia)
M. A. Menéndez (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
R. Meyer (Estados Unidos)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
A. Navarro (Madrid)
V. Navarro (Alicante)
R. Negroni (Argentina)
C. E. Nord (Suecia)
A. Novelli (Italia)
V. Olmo (Las Palmas)
A. Orero (Madrid)
R. Ortiz de Lejarazu (Valladolid)
J. A. Oteo (Logroño)
E. Palencia Herrejón (Madrid)
J. Parra (Granada)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)
C. Pérez Giraldo (Badajoz)
J. E. Perea (Sevilla)
B. Pérez-Gorriacho (Madrid)

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

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 ilyendo 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 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. El uso de daptomicina puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobrepoblación 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, isoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de mielitis, mioglobinemia y rabdomiólisis (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"). **Dosidad.** En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m² pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el AUC₀₋₂₄ (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, tabloricina, 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 tabloricina 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 tabloricina con una dosis autorizada de Cubicin. Se recomienda precaución cuando Cubicin se administra conjuntamente con tabloricina. 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 rabdomiólisis, 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 con otros medicamentos que reducen la función 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. **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 vesiculobuloso con afectación de la membrana mucosa y elevación de tumefacción 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: Rabdomiólisis. 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 rabdomiólisis se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiólisis. 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 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 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/1/05/329/002. **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 28
Número 1
Febrero 2015

Revisión	Los betalactámicos en la práctica clínica Joaquín Gómez, Elisa García-Vázquez, Alicia Hernández-Torres	1
Originales	Prevención de un brote de <i>Acinetobacter baumannii</i> en una unidad de cuidados intensivos: eficacia de diversos métodos matemáticos María José Fresnadillo-Martínez, Enrique García-Merino, Enrique García-Sánchez, Ángel Martín-del Rey, Ángel Rodríguez-Encinas, Gerardo Rodríguez-Sánchez, José Elías García-Sánchez	10
	Aceptabilidad de la vacuna contra el VPH en estudiantes universitarios españoles durante la etapa pre-vacunal: un estudio transversal Pablo Caballero-Pérez, José Tuells, Joseba Rementería, Andreu Nolasco, Vicente Navarro-López, Javier Aristegui	21
	Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2006-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica Olga Ochoa-Gondar, Frederic Gómez-Bertomeu, Angel Vila-Córcoles, Xavier Raga, Carlos Aguirre, Jesús Utrera, Cinta de Diego, Jorge A. Guzmán, Enric Figuerola y Grupo de Estudio EPIVAC	29
	<i>Salmonella enterica</i> con fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas en pacientes pediátricos M ^a José González-Abad, Mercedes Alonso-Sanz	36
	Impacto del virus gripal tipo b y divergencia con la cepa b incluida en la vacuna antigripal en España Jose M ^a Eiros-Bouza, Alberto Pérez-Rubio	39
	Estudio observacional basado en la práctica diaria identificando factores asociados con la administración de dosis altas de tigeclina en el tratamiento de la peritonitis secundaria en pacientes críticos Emilio Maseda, Alejandro Suárez-de-la-Rica, Víctor Anillo, Patricia Salgado, Eduardo Tamayo, Carlos A. García-Bernedo, Fernando Ramasco, María-José Villagrán, Araceli López-Tofiño, María-José Giménez, Juan-José Granizo, Carmen Hernández-Gancedo, Lorenzo Aguilar, Fernando Gilsanz	47
Cartas al Director	Rectorragia y microabscesos en paciente no inmunodeprimida María Álvarez, Juan Carlos Gómez-Polo, Jose Luis Lerma, María de los Angeles Lozano	54
	Hepatitis B fulminante como consecuencia de reactivación en paciente hematológico tras tratamiento combinado de quimioterapia con rituximab Purificación Cantudo-Muñoz, María Magdalena Anguita-Arance, Cristina Muñoz-Peña, Carmen Amores-Antequera,	56
	Fascitis necrotizante grave por <i>Mucor</i> debido a agranulocitosis inducida por dipirona Patricia Salgado, Alejandro Suarez-De-La-Rica, Emilio Maseda, Genaro Maggi, Carmen Hernandez-Gancedo, Araceli Lopez-Tofiño, Elena Palacios, Elena Ruiz, Fernando Gilsanz	58

Contents



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 28
Number 1
February 2015

Review	Betalactams in clinical practice Joaquin Gómez, Elisa García-Vázquez, Alicia Hernández-Torres	1
Originals	Prevention of an outbreak of <i>Acinetobacter baumannii</i> in intensive care units: study of the efficacy of different mathematical methods María José Fresnadillo-Martínez, Enrique García-Merino, Enrique García-Sánchez, Ángel Martín-del Rey, Ángel Rodríguez-Encinas, Gerardo Rodríguez-Sánchez, José Elías García-Sánchez	10
	Acceptability of the HPV vaccine among Spanish university students in the pre-vaccine era: a cross-sectional study Pablo Caballero-Pérez, José Tuells, Joseba Rementería, Andreu Nolasco, Vicente Navarro-López, Javier Aristegui	21
	Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006-2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations Olga Ochoa-Gondar, Frederic Gómez-Bertomeu, Angel Vila-Córcoles, Xavier Raga, Carlos Aguirre, Jesús Utrera, Cinta de Diego, Jorge A. Guzmán, Enric Figuerola and EPIVAC group study	29
	<i>Salmonella enterica</i> with nonclassical quinolone resistance phenotype in pediatric patients M ^a José González-Abad, Mercedes Alonso-Sanz	36
	Burden of influenza virus type b and mismatch with the flu vaccine in Spain Jose M ^a Eiros-Bouza, Alberto Pérez-Rubio	39
	A practice-based observational study identifying factors associated with the use of high-dose tigecycline in the treatment of secondary peritonitis in severely ill patients Emilio Maseda, Alejandro Suárez-de-la-Rica, Víctor Anillo, Patricia Salgado, Eduardo Tamayo, Carlos A. García-Bernedo, Fernando Ramasco, María-José Villagrán, Araceli López-Tofiño, María-José Giménez, Juan-José Granizo, Carmen Hernández-Gancedo, Lorenzo Aguilar, Fernando Gilsanz	47
Letters to the editor	Rectal bleeding and microabscesses in a not immunosuppressed patient María Álvarez, Juan Carlos Gómez-Polo, Jose Luis Lerma, María de los Angeles Lozano	54
	Fulminant hepatitis B as a result of reactivation in hematologic patient after chemotherapy combined with rituximab Purificación Cantudo-Muñoz, María Magdalena Anguita-Arance, Cristina Muñoz-Peña, Carmen Amores-Antequera	56
	Severe <i>Mucor</i> necrotizing fasciitis associated to dipyrrone-induced agranulocytosis Patricia Salgado, Alejandro Suarez-De-La-Rica, Emilio Maseda, Genaro Maggi, Carmen Hernandez-Gancedo, Araceli Lopez-Tofiño, Elena Palacios, Elena Ruiz, Fernando Gilsanz	58

▼ 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 (≥ 65 años de edad)

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

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Descripción de la población de pacientes incluidos en ensayos clínicos

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inhibidores de la gp-P sobre fidaxomicina

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

Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P

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

Efecto de fidaxomicina sobre otros transportadores

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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 blister; 10 láminas blister por envase).

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

5.6 Precauciones especiales de eliminación

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

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/001-004

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

05/12/2011

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2014

10. PRESENTACIONES Y PRECIO

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

Revisión

Joaquín Gómez
Elisa García-Vázquez
Alicia Hernández-Torres

Los betalactámicos en la práctica clínica

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Cátedra de Patología y Clínica Médica-Infeciosas. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina-Universidad de Murcia.

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son sustancias químicas que matan o impiden el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles y que, por tanto, permiten un tratamiento etiológico por excelencia en aquellos pacientes que sufren procesos infecciosos. Sin embargo, para conseguir esta eficacia se requiere que su utilización venga amparada por una concatenación de criterios clínico-epidemiológicos, microbiológicos (sensibilidad *in vitro*), farmacocinéticos y farmacodinámicos, y por una duración apropiada según tipo de infección, gravedad y enfermedad de base del paciente¹.

El conocimiento y la sistematización de todos estos aspectos se traducirá en la elaboración de protocolos terapéuticos consensuados que sustenten las bases fundamentales del uso racional de los antibióticos ("*common sense*"), cumpliendo con los denominados escalones terapéuticos y estructurando esquemas de tratamiento en base a la gravedad clínica inicial, el conocimiento de la flora bacteriana de nuestro entorno (patrones de resistencia locales) y el antecedente de uso previo de antibióticos; el conocimiento y análisis de estos factores permitirá la sospecha precoz de infecciones causadas por microorganismos con patrones de resistencia².

Sin embargo, todos los clínicos que trabajamos en este campo sabemos que por su aparente escasa toxicidad *a priori*, la frecuencia de las complicaciones infecciosas en los pacientes hospitalizados y tratados en la comunidad y otros factores propios de la "cultura médica" cuyo análisis no es objeto de este trabajo, no hay médico que no prescriba antibióticos varias veces incluso a lo largo de su jornada laboral y no siempre sustentando su elección en las bases del uso racional de los mismos. El conocimiento médico es hoy cada vez más amplio y con frecuencia el médico residente o el especialista con años de ejercicio profesional se ve desbordado por la información

que debe procesar. Por todo ello hemos realizado una actualización de los diferentes grupos de antimicrobianos, comenzando por los betalactámicos, intentando hacerlo desde un enfoque integral que considere los tres aspectos del famoso triángulo de Davis (paciente-gravedad clínica, microorganismo-etología y antibiótico-tratamiento).

BETALACTÁMICOS

El anillo betalactámico forma parte de la estructura de varias familias de antibióticos; consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno y según la naturaleza de los radicales se diferencian las distintas moléculas, siendo las cadenas laterales complementarias las más relacionadas con su actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad.

Su mecanismo de acción consiste la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglicano mediante un bloqueo en la última etapa de su producción (transpeptidación) pero también actúan activando la autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. Son bactericidas parciales, ya que sólo actúan en fase de crecimiento celular, y su eficacia es tiempo dependiente ya que su efecto bactericida máximo ocurre a concentraciones del antibiótico libre 4-5 veces por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), por lo que es muy importante respetar o acortar los intervalos entre las dosis (obtención de un tiempo de persistencia de antibiótico libre por encima de la CMI en torno al 50-60% del intervalo entre dos dosis consecutivas), especialmente en las infecciones graves por bacilos gramnegativos (BGN) resistentes, dado que no tienen efecto postantibiótico frente a éstos, mientras que sí lo muestran (de cerca de 2 horas) frente a cocos grampositivos. Tienen un espectro de actividad antimicrobiana que abarca a cocos grampositivos, excepto *Staphylococcus* resistente a metilina y BGN (enterobacterias y no fermentadores), con excepción de los productores de enzimas que hidrolizan las moléculas de estos agentes (productores de betalactamasas, productores de betactalamasas de espectro extendido -BLEE-, metalobetalactamasas y carbapenemasas), cuya distribución clínica varía según las áreas y hospitales³.

Correspondencia:
Joaquín Gómez
Servicio Medicina Interna-Infeciosas Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.
Ctra. Madrid-Cartagena
30120 El Palmar (Murcia)
Telf: 968 36 94 88 - Fax: 968 36 96 78 - Email: joagomez@um.es

Los betalactámicos inducen una mayor liberación de endotoxina debido a su rápida capacidad bactericida y, como consecuencia, provocan una mayor respuesta inflamatoria. El significado clínico de este efecto, especialmente en el caso de las neumonías, no está del todo claro. La inducción de esta respuesta parece ser mayor con penicilina y cefalosporina y menor con los carbapenémicos. Por esta razón, distintos autores consideran a estos últimos como los antimicrobianos de elección en infecciones de alta gravedad producidas por BGN, así como consideran la administración de corticoides y/o macrólidos con un papel inmunomodulador en pacientes que sufren neumonías⁴.

La tolerancia a los betalactámicos es por lo general muy buena y sólo un 10% de los pacientes presentan alergia verdadera a los mismos. Su toxicidad en líneas generales es baja, resolviendo fundamentalmente en problemas gastrointestinales.

Penicilinas

Se pueden dividir según su actividad antibacteriana, en las siguientes clases:

a) Penicilinas naturales

Penicilina-G es la representante genuina del grupo y como hemos indicado se comercializó en la década de 1940. Mantiene su buena actividad de forma uniforme frente a *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens* y *Treponema pallidum*. Su vida media es muy corta requiriendo la administración cada 4 horas vía intravenosa, pero al añadirle a la molécula procaína o benzatina las concentraciones se mantienen durante horas o semanas. **Penicilina-benzatina** representa el tratamiento de elección de la lúes. Penicilina V es el agente para administración vía oral.

b) Penicilinas semisintéticas

A partir de estas moléculas se desarrollaron en los años de la década de 1960 las aminopenicilinas o penicilinas semisintéticas; se incluyen en este grupo la **ampicilina**, el epímero D(-) de la aminopenicilina, betalactámico con un grupo fenil y que se obtiene a partir de la acilación del ácido 6-aminopenicilánico. La ampicilina es bactericida tanto para bacterias grampositivas como para bacterias gramnegativas. El meningococo y la *Listeria* son sensibles a la ampicilina. Algunas cepas de neumococo, *Haemophilus influenzae* no productor de betalactamasas y *Streptococcus viridans* presentan resistencia variable a la ampicilina. También es activa frente a *Enterococcus faecalis*. Dada la limitada absorción oral (40%) se trabajó en el desarrollo de una molécula con mejor biodisponibilidad por esta vía de administración y en 1972 se comercializó la **amoxicilina** (75% de absorción oral), un derivado p-hidroxil de la ampicilina con similar patrón de actividad *in vitro*. Es activa frente a neumococo por lo que excepto en las meningitis puede emplearse en dosis altas (1g cada 8 horas) si la cepa tiene sensibilidad intermedia (CMI \leq 2 mg/L). Está indicado por tanto su uso en el tratamiento empírico de las neumonías de la comunidad (NAC) o en el tratamiento dirigido de pacientes con NAC de etiología neumocócica. En ambos casos se recomienda su uso en asociación

con un macrólido (azitromicina o claritromicina)⁵.

c) Penicilinas resistentes a penicilinasas

En la década de los años 1950, concretamente en 1959, se desarrolló y comercializó por primera vez una penicilina semisintética con resistencia a las penicilinasas, la **meticilina**. El objetivo era poder tratar infecciones causadas por bacterias gram positivas productoras de penicilinasas como *Staphylococcus aureus*. Aunque su papel como antibiótico ha sido ampliamente reemplazado por penicilinas similares pero más estables (oxacilina, flucloxacilina y dicloxacilina), el término «*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina» (SARM) continúa siendo usado para describir cepas de *S. aureus* resistentes a betalactámicos³.

En España se comercializa la **cloxacilina**, una isoxazolpenicilina activa frente a estafilococos, y otros cocos grampositivos como *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans* y *S. pneumoniae*, aunque para estos su actividad es unas 10 veces menor que la de la penicilina. La cloxacilina se absorbe en un 50% por vía oral, alcanzando el máximo de concentración en sangre pasadas las 2h. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (95%), se metaboliza en baja proporción (30% de la dosis) en hígado y su eliminación es principalmente por vía urinaria por excreción tubular y filtración glomerular. La cloxacilina, como otras penicilinas, atraviesa la barrera placentaria y se excreta por leche materna.

Su uso fundamental es por vía intravenosa, por su mala absorción oral y con intervalos cortos de administración (4 horas), siendo el agente de elección en las bacteriemias por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM). Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan las alteraciones gastrointestinales, en especial cuando se administra por vía oral, así como la toxicidad medular (leucopenia en caso de tratamientos prolongados con dosis altas) y la hepatitis colestásica⁶. En nuestra experiencia en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas si existen otras alternativas en el tratamiento oral es preferible no administrar cloxacilina oral por su baja biodisponibilidad por esta vía de administración.

Pertenecen también a este grupo las **carboxipenicilinas** (carbenicilina y ticarcilina) y **ureidopenicilinas** (mezlocilina, azlocilina y piperacilina) pero que en nuestro medio no se utilizan en monoterapia en la práctica clínica. Disponemos de un preparado comercial de **piperacilina** en combinación con un inhibidor de las betalactamasas, **tazobactam**, que es activa frente a cocos grampositivos (excepto SAMR), enterobacterias, *Neisseria*, *Haemophilus* y anaerobios. Presenta actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Tazobactam es mínimamente activo frente a betalactamasas cromosómicas inducibles de *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Serratia*. Ni piperacilina ni tazobactam inducen la producción de betalactamasas. La posología recomendable en infecciones graves es de 4g cada 6 horas por vía intravenosa. Su alta eliminación biliar lo convierte en un antibiótico adecuado para el tratamiento de infecciones a dicho nivel pero puede asociarse a diarreas por *Clostridium difficile*. En tratamientos largos puede inducir neutropenia por lo que no es aconsejable una duración de tratamiento superior a

21 días. Precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y en estos casos las dosis altas pueden inducir convulsiones^{3,6}.

Inhibidores de betalactamasas

En general, la administración conjunta de un betalactámico y un inhibidor de betalactamasas no modifica las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los componentes considerados individualmente, ampliándola.

El primer inhibidor de las betalactamasas comercializado en la década de 1980 fue el **ácido clavulánico**, cuyo nombre deriva de *Streptomyces clavuligerus* que produce esta sustancia. Tiene una actividad antimicrobiana intrínseca insignificante, a pesar de compartir el anillo betalactámico que es característico de los antibióticos betalactámicos. Sin embargo, la similitud en la estructura química permite a la molécula interactuar con la enzima betalactamasa secretada por ciertas bacterias para conferir resistencia contra los antibióticos betalactámicos. El ácido clavulánico es un inhibidor suicida, se une covalentemente al sitio activo de un residuo de serina de la betalactamasa. Esta inhibición restablece la actividad antimicrobiana de los antibióticos betalactámicos contra bacterias resistentes por producción de betalactamasas plasmídicas y algunas cromosómicas, pero no las productoras de betalactamasas cromosómicas inducibles (*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* y *P. aeruginosa*). En nuestro país se dispone de la combinación de amoxicilina-clavulánico que a dosis de 875-1g cada 8 horas oral/intravenosa puede usarse para el tratamiento de pacientes con infecciones respiratorias por microorganismos productores de betalactamasas (*H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*), así como en infecciones de partes blandas e intraabdominales no graves. El aumento en la prevalencia de resistencias entre las enterobacterias limita su uso empírico en infecciones graves de la comunidad. No aporta mayor actividad que amoxicilina en monoterapia en el tratamiento de las infecciones neumocócicas respiratorias ya que las resistencias de dicho microorganismo se deben a alteraciones en la permeabilidad plasmática y no a la producción de betalactamasas⁷.

Sulbactam es una sulfona del ácido penicilánico que al unirse a ampicilina aumenta su actividad antibacteriana. Sulbactam por sí solo tiene una buena actividad frente a *Acinetobacter baumannii*, variable según las áreas geográficas.

Tazobactam, al unirse a piperacilina restablece la actividad de esta frente a *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* y *Citrobacter diversus* y en general frente a diversos grupos de enterobacterias productoras de betalactamasas, manteniendo la actividad de piperacilina frente a *Streptococcus* y *P. aeruginosa*. En la actualidad, representa el inhibidor de betalactamasas más usado dentro de los hospitales españoles, utilizándose piperacilina-tazobactam en el tratamiento empírico inicial de diversas infecciones graves, especialmente las de tipo mixto (flora polimicrobiana).

Todos los inhibidores de betalactamasa en asociación con

penicilina tienen una alta eliminación bilio-entérica, por lo que se asocian a diarreas por *C. difficile*.

En la actualidad se están realizando ensayos clínicos en distintas fases con la combinación de ceftazidima, una cefalosporina con actividad antipseudomónica que comentaremos a continuación, con **avibactam**, un inhibidor de betalactamasas no betalactámico que podría ampliar el espectro de la cefalosporina frente a BLEE, cepas productoras de Amp-C y de carbapenemasas⁸.

Cefalosporinas

Constituyen el segundo grupo de derivados betalactámicos descubierto y probablemente es el más amplio en cuanto a moléculas desarrolladas y comercializadas.

La historia de las cefalosporinas comenzó en 1948 en Cerdeña con Giuseppe Brotzu al observar este como una cepa de *Cephalosporium acremonium* (procedente de una alcantarilla de la isla), producía una sustancia que tenía actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Del líquido de cultivo del hongo se obtuvieron 3 antibióticos diferentes, resistentes a la hidrólisis por penicilinasas y denominados P (activos frente a grampositivos), N (frente a gramnegativos y positivos) y C (parecido al N pero de menor potencia). La cefalosporina C, un compuesto muy minoritario en los cultivos del hongo donde fueron descritos por primera vez, se aisló en la Escuela de Patología "Sir William Dunn" de la Universidad de Oxford y Morin y col., en 1963 descubrieron un procedimiento químico para convertir el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), antibiótico betalactámico semisintético obtenido a partir de la cefalosporina C, en 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA), a partir del cual se sintetizan numerosas moléculas de cefalosporinas por modificaciones en las cadenas laterales, conocidas como R2 y R1; las sustituciones en estas dos posiciones pueden alterar de forma muy significativa algunas características fundamentales de la molécula, como su espectro, su actividad intrínseca y su farmacocinética.

Clásicamente se agrupan en generaciones, hasta cuatro en el momento actual. A rasgos generales, la evolución de las generaciones se ha asociado a un incremento de su espectro y de su actividad intrínseca frente a gramnegativos a expensas de una progresiva reducción de la actividad frente a grampositivos⁹.

Su mecanismo de acción es el mismo que el de las penicilinas y su eficacia clínica se correlaciona con la obtención de una concentración de antibiótico libre de 4-5 veces superior a la CMI y la persistencia por encima de ésta durante el 60-70% de intervalo entre dosis consecutivas (actividad tiempo-dependiente).

De las **cefalosporinas de 1ª generación** destaca en la actualidad **cefazolina** (1g/8h), de administración parenteral, cuya vida media es de 2 horas y que alcanza buenas concentraciones plasmáticas y tisulares, con una eliminación fundamentalmente renal. Su actividad antimicrobiana incluye a cocos grampositivos (excepto enterococo), fundamentalmente SASM y es muy limitada frente a bacilos gramnegativos. Su

uso clínico en la actualidad está ligado a la profilaxis quirúrgica en cirugía ortopédica primaria (no en reimplantes) y cirugía cardíaca y en general en la prevención de la infección de la herida quirúrgica mediada por SASM^{3,4}.

Cefadroxilo (0,5-1 g/12h) se administra por vía oral y contiene un grupo p-hidroxialfaaminobencil que sustituye al grupo alfaaminobencil de la **cefalexina** (0,2-1 g/6h), lo cual le confiere una vida media más larga que permite su administración cada 12 horas. El espectro antimicrobiano es superponible al de cefazolina.

La **segunda generación de cefalosporinas** está integrada por diversas clases con diferencias antibacterianas y farmacológicas significativas y en general son moléculas con una mayor resistencia frente a las betalactamasas lo que les confiere actividad frente a algunas enterobacterias. En la actualidad la más usada es **cefuroxima**, que se puede administrar por vía parenteral (750 mg-1,5 g/8h) y oral (axetil-cefuroxima; 250-500 mg/8-12h). Es más activa que cefazolina frente a *E. coli*, *K. pneumoniae* y *H. influenzae*, pero es destruida por betalactamasas de diversas especies de bacilos gram negativos y no tiene actividad frente a *Bacteroides fragilis* ni *P. aeruginosa*, ni al igual que todas las cefalosporinas, frente a enterococo. Su vida media es de 1,5 horas pudiendo administrarse cada 8 horas. La absorción oral de la prodroga axetil-cefuroxima es discreta y puede aumentarse si se administra junto con la comida, pasando del 30% al 41%. Cefuroxima no alcanza buenas concentraciones en LCR y no ofrece seguridad en el tratamiento de pacientes con neumonías por neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina (50% en nuestro medio), al presentar una CMI más elevada frente a estas cepas que penicilina o amoxicilina/ampicilina. Se utiliza en profilaxis quirúrgica al igual que cefazolina, así como en algunas infecciones de partes blandas o de vías respiratorias altas de etiología estreptocócica no neumocócica^{3,4,6,7}.

Cefonidicid (1-2 g/12-24h) presenta una actividad *in vitro* algo inferior a cefuroxima pero tiene una vida media más larga 4-5 horas, gracias a una sustitución en C3 del anillo dihidrotiazínico, pudiendo administrarse cada 12-24h por vía parenteral.

Cefoxitina (1-2 g/4-6h por vía parenteral) posee un grupo metoxi en el anillo betalactámico (cefamicinas), lo que le confiere una mayor resistencia frente a betalactamasas, pero tiene una menor actividad frente a cocos grampositivos. No es activa frente a *P. aeruginosa* ni enterococo, pero tiene buena actividad frente a *B. fragilis*, a diferencia de otras cefalosporinas de segunda generación, lo que la convirtió en la primera cefalosporina con indicación en el tratamiento de las infecciones intraabdominales en las que podían estar implicadas bacterias gramnegativas y *B. fragilis*. Su vida media es corta, 0,8 h. En la actualidad prácticamente no se utiliza al haberse visto desplazada por muchas otras moléculas de posología más cómoda, tales como amoxicilina-clavulánico.

La **tercera generación de cefalosporinas** agrupa a diversas moléculas con propiedades diferentes. El primer grupo está constituido por agentes denominados aminotiazólicos-

iminometoxicefalosporinas e incluye a **cefotaxima** (1-2g/6 h) y **ceftriaxona** (1-2 g/24h) (ambas de administración parenteral). Ambas tienen una elevada actividad frente a *Streptococcus* spp., incluido neumococo con o sin resistencia a penicilina, *Haemophilus*, *Neisseria meningitidis* y *gonorrhoeae*, así como frente a enterobacterias (excepto *Enterobacter cloacae* en los que el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación o aztreonam puede seleccionar mutantes desreprimidas productoras de AmpC, resistentes a todos los betalactámicos excepto a carbapenemes, por lo que en infecciones graves no se recomienda su uso). No tienen actividad frente a *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ni enterococo y muestra una actividad bactericida limitada frente a *S. aureus* sensible a meticilina. Tampoco son activas frente a anaerobios. Cefotaxima tiene una vida media de 1-1,6 h y alcanza buenas concentraciones en LCR, lo que permite el tratamiento de pacientes con meningitis por meningococo, estreptococo, *Haemophilus* y neumococo; en las meningitis neumocócicas con sensibilidad disminuida a penicilina cefotaxima (2 g/4-6 h) y ceftriaxona (2g/12 h) representan el tratamiento de elección. Ceftriaxona difiere de cefotaxima en su mayor vida media (10 h) y su eliminación renal (60%) y biliar (40%, frente a la fundamentalmente biliar en el caso de cefotaxima); este dato hace que pueda favorecer en mayor medida el desarrollo de diarreas asociadas a *C. difficile*. Su unión a proteínas plasmáticas es también mayor (90% frente a 35%), por lo que la difusión a abscesos podría ser menor. La mayor vida media le confiere una facilidad en la posología permitiendo la administración en dosis única diaria, lo que permite el tratamiento en régimen ambulatorio de diversas infecciones que de otra forma precisarían ingreso hospitalario (infecciones urinarias de vías altas, neumonías, etc.). En general, están indicadas en el tratamiento de neumonías comunitarias (en combinación con azitromicina o claritromicina), en sepsis de origen respiratorio en adultos y niños, en sepsis de origen urinario sin riesgo de resistencias (BLEE, *P. aeruginosa* o enterococo), en meningitis bacterianas, en abscesos cerebrales no relacionados con procedimientos quirúrgicos, y en sepsis de origen abdominal, en estos dos últimos casos en asociación con metronidazol. También están indicadas en el tratamiento de la enfermedad de Lyme, en endocarditis estreptocócica, en infecciones gonocócicas, fiebre tifoidea y salmonelosis^{4,9}.

Dentro de las cefalosporinas de tercera generación hay moléculas que permiten la administración oral, lo que posibilita el tratamiento secuencial tras la administración en la fase inicial de cefotaxima o ceftriaxona. Destacan **cefixima** (200-400 mg/12-24h) o **ceftibuteno** (200-400 mg/12-24h), ambas activas frente a la mayoría de enterobacterias, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* y *Streptococcus* con CMI₉₀ < 1mg/L. Ninguna de las dos es activa frente a neumococo resistente a penicilina, *S. aureus*, enterococo, *P. aeruginosa* ni *B. fragilis*. Por esta razón su principal indicación es el tratamiento secuencial de infecciones intrabdominales, pélvicas o urinarias ocasionadas por enterobacterias no BLEE.

La vida media de cefixima es de 4 horas y la de ceftibuteno de 2,5 h, pudiendo utilizarse ambas cada 12-24 horas según la gravedad y topografía de la infección. La biodisponibilidad

de la primera es del 50% mientras que la de ceftibuteno es del 90%, disminuyendo su absorción si se administra con comida.

Cefpodoxima (200-400 mg/12-24h) y **cefditoren** (200-400 mg/12-24h). Cefpodoxima tiene una biodisponibilidad oral del 50%, que aumenta si se administra con alimento y disminuye si se alcaliniza el pH gástrico, y su espectro es superponible al de las anteriores añadiendo además actividad frente a *S. aureus* meticilina sensible (CMI₉₀ de 2 mg/L), por lo que se puede utilizar en el tratamiento de infecciones cutáneas. Cefditoren añade actividad frente a *S. aureus* sensible a meticilina con una CMI₉₀ de 0,5-1 mg/mL y frente a neumococo resistente a penicilina con una CMI₉₀ de 1 mg/L; sin embargo, aunque es activo frente a la mayoría de enterobacterias, no lo es frente a *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter* ni *Enterobacter*. Su biodisponibilidad oral es menor del 20% y aumenta si se administra con comida grasa. Aunque su eliminación fundamental es renal, en un 20% lo hace por vía biliar. Debido a su actividad frente a neumococo resistente a penicilina se puede utilizar en el tratamiento secuencial de pacientes con neumonía comunitaria inicialmente tratados con ceftriaxona (recomendamos administrar 400mg/12h) y su menor actividad frente a algunas enterobacterias en comparación con cefixima o ceftibuteno hace que no se recomiende en el tratamiento secuencial de infecciones urinarias o intrabdominales. En probable relación con su eliminación biliar se han descrito como efectos secundarios trastornos gastrointestinales en un 10% de los pacientes en forma de diarrea así como aumentos en el valor del international normalized ratio (INR) en los pacientes en tratamiento con dicumarínicos^{2,4}.

Dentro de las cefalosporinas de tercera generación de administración parenteral se incluye a **ceftazidima** (1g/6-8h) como única molécula con actividad frente a *P. aeruginosa*. Además puede ser activa en un porcentaje que depende de las áreas geográficas frente a otros gramnegativos no fermentadores. Sin embargo, es menos activa que ceftriaxona o cefotaxima frente a la mayoría de las enterobacterias, cocos grampositivos, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. Tampoco es activa frente a anaerobios, al igual que el resto de cefalosporinas de tercera generación. Su eliminación es fundamentalmente renal y su vida media es de 1,8 h. Es de elección dentro de las cefalosporinas en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias en las que se sospecha que pueda estar implicada *P. aeruginosa*. En infecciones graves y dado que al igual que otros antibióticos de la familia es un fármaco tiempo-dependiente, se aconseja administrar 1 g/6h. Su baja actividad frente a neumococo hace que no esté indicada en el tratamiento de la neumonía comunitaria o siempre que empíricamente se deba tratar la posible etiología neumocócica^{2,3,9}.

Como hemos mencionado ya, las sucesivas generaciones de cefalosporinas aumentaban la actividad frente a bacilos gramnegativos pero perdían en eficacia frente a cocos grampositivos. Fueron estas limitaciones las que llevaron a desarrollar nuevas moléculas que se conocen como **cefalosporinas de 4ª generación**. Hoy en día contamos con **cefepima** (1-2 g/8-12 h). En general se trata de moléculas estructuralmente similares a las de tercera generación pero con una estructu-

ra altamente hidrófila que mejora su penetración a través de la pared bacteriana, sobre todo en los gramnegativos, entre ellos *P. aeruginosa*, con una actividad conservada frente a los cocos grampositivos. Los microorganismos productores de BLEE pueden ser resistentes pero es activa frente a la betalactamasa AmpC (es resistente a su inactivación). No es activa frente a *S. aureus* resistente a meticilina y la CMI₉₀ para las cepas sensibles a meticilina es de 4 mg/L. Su fijación proteica es baja, <20% y la vida media de 2,6 h. Su actividad y farmacodinamia permite el tratamiento con dosis de 1-2 g/12h iv pacientes con infecciones por cocos grampositivos y enterobacterias sensibles, pero en caso de infecciones por *P. aeruginosa* recomendamos acortar el intervalo entre las dosis a cada 8h para lograr concentraciones plasmáticas y tisulares por encima de la CMI de 4 mg/L. Su papel terapéutico está lejos de quedar definido, pues en años recientes su uso se ha asociado a un peor pronóstico de los enfermos. Aunque este aspecto es objeto de controversia, en general podría recomendarse su uso en el tratamiento empírico de pacientes con sepsis grave de foco no aclarado, aportando la ventaja frente a otras cefalosporinas de tercera generación de tener a priori actividad tanto frente a neumococo como a *P. aeruginosa*. Cabe mencionar también su resistencia a la inactivación por la betalactamasa AmpC, lo cual le conferiría un papel en el tratamiento una vez conocido el antibiograma o empírico en pacientes de escasa gravedad al debut en infecciones nosocomiales en áreas con escasa prevalencia de otras BLEE. En estos casos se podría utilizar en combinación con amikacina. En cuanto a los efectos secundarios y frente a otras cefalosporinas cabe destacar la toxicidad neurológica (encefalopatía, mioclonias, confusión, convulsiones e incluso estatus epiléptico no convulsivo) en pacientes con insuficiencia renal cuando se emplean dosis altas^{6,9}.

En los últimos años han aparecido nuevas cefalosporinas conocidas como de **quinta generación**, aún no comercializadas en nuestro país, y que buscaban resolver el eterno problema de esta familia de antibióticos, la ausencia de actividad frente a *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a meticilina. Se trata de la **ceftarolina**, que se administra en forma de sal, ceftarolina fosamil, profármaco que se transforma en ceftarolina por acción de las fosfatasa plasmáticas. Es activa frente a grampositivos, incluyendo *S. aureus* meticilina resistente y estafilococos coagulasa negativa también resistentes (se une a las PBPs con máxima afinidad por la PBP2a), neumococo resistente a penicilina y a cefalosporinas de tercera generación, estreptococos y *E. faecalis* resistente a vancomicina (aunque no frente a *E. faecium*). Es también activo frente a *H. influenzae* y enterobacterias no productoras de BLEE, AmpC desreprimida o carbapenemasas, teniendo también una menor actividad frente a *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*. La mayoría de bacilos gramnegativos no fermentadores, incluida *P. aeruginosa*, y los anaerobios son resistentes. Como todas las cefalosporinas, inhibe la síntesis de peptidoglucano en la fase terminal y estimula la actividad transpeptidasa (PBP), siendo la única que ha mostrado alta afinidad por PBP2, lo que se correlaciona con la baja CMI frente a SARM, siendo su actividad bactericida frente a dicho microorganismo superior a la de vancomicina, teico-

planina y linezolid. Tiene una vida media de 2,5 h y una fijación proteica del 20%, eliminándose por vía renal en un 90%. Se recomienda administrar a dosis de 600mg/12h por vía intravenosa. Su utilización por vía IM ofrece idénticos parámetros farmacocinéticos que la vía IV. En los estudios preliminares en infecciones graves de partes blandas y neumonías de la comunidad ha mostrado buenos resultados. La adición de un nuevo inhibidor de betalactamas no betalactámico (NXL 104) a ceftarolina puede significar un nuevo avance importante en el campo de la antibioterapia¹⁰.

Monobactámicos

Aztreonam (1-2 g/6-8 h) es un betalactámico monociclitol con una actividad semejante aunque algo inferior a ceftazidima. Su principal aportación reside en poder administrarse en pacientes con hipersensibilidad de tipo 2 a penicilina o cefalosporinas. No tiene actividad frente a cocos grampositivos ni anaerobios, siendo exclusivamente activa frente a bacterias gramnegativas aerobias, incluidas enterobacterias, *P. aeruginosa* (con una CMI ligeramente superior a ceftazidima), *H. influenzae* y *Neisseria*. Las BLEE, carbapenemasas de clase A, C y D y la hiperproducción de AmpC inactivan al aztreonam pero la molécula es resistente a la hidrólisis por metalobetalactamasas. En la actualidad se dispone de un preparado comercial (aztreonam lisina) para su administración por vía inhalatoria a una dosis de 75 mg/8h; se utiliza en pacientes con fibrosis quística colonizados por BGN, incluidas *P. aeruginosa* y su papel en otros pacientes con infecciones bronquiales por BGN está por determinar. En presencia de insuficiencia renal, su vida media se prolonga hasta 6 horas por que requiere ajuste de dosis. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica, pudiendo ser una alternativa en diversos tipos de meningitis por BGN siempre y cuando se administre a dosis altas (2 g/6h). Su eliminación es renal en un 70% y biliar^{3,6,9}.

Carbapenemes

Los carbapenemes son los antimicrobianos betalactámicos de más amplio espectro, actividad y resistencia a las betalactamasas, incluidas BLEE. Derivan del anillo carbapenem y se dividen en dos grupos según tengan o no actividad frente a *P. aeruginosa*, perteneciendo al primero imipenem, meropenem y doripenem y al segundo ertapenem.

Del primer grupo, el que se utilizó inicialmente en clínica fue **imipenem**. Su actividad *in vitro* es tan amplia que con su aparición se consideró que se había alcanzado el "techo de la antibioterapia". Muestra excelente actividad frente a aerobios grampositivos (incluyendo neumococo resistente a penicilina y *E. faecalis* aunque no *E. faecium*, SARM ni SCN), aerobios gramnegativos incluidas *Brucella*, enterobacterias productoras de BLEE (CMI <1 mg/L), *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con CMI entre 1-8 mg/L. No obstante, resulta un problema creciente en muchos hospitales de España la aparición de brotes de colonización e infección por *A. baumannii* resistente a carbapenemes. Asimismo es activo frente a *Listeria monocitogenes*,

Nocardia y *Bacillus* y la gran mayoría de anaerobios, excepto *Bacteroides thetaiotaomicron*, siendo esta última una bacteria que se aísla en pacientes con peritonitis terciarias con alguna frecuencia y que obliga al uso de metronidazol. *Chryseobacterium meningosepticum*, *Stenotrophomonas* y algunas cepas de *Aeromonas* y de *B. cepacia* son también resistentes. En pacientes con endocarditis por *E. faecalis* resulta sinérgica la asociación con ampicilina. También se está utilizando *in vitro* y en el modelo experimental de endocarditis por SARM en combinación con daptomicina y en endocarditis con aislamiento de *E. faecalis* en combinación con ampicilina y teicoplanina. *In vivo* no es eficaz frente a *Legionella*, aunque los datos *in vitro* sean de sensibilidad.

Imipenem no se absorbe por vía oral por su inestabilidad en jugo gástrico. Se hidroliza por una dihidropeptidasa a nivel del túbulo proximal, por lo que tiene que administrarse en combinación con cilastatina como inhibidor de dicha peptidasa. Tiene una vida media corta, 1 h, por lo que su administración debe hacerse a dosis de 500-1000 mg/6 horas. Consigue elevadas concentraciones plasmáticas y tisulares para la mayoría de infecciones graves, incluidas las causadas por BGN resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos. Su principal efecto tóxico son las convulsiones, en especial si se administra en dosis altas y/o el paciente tiene insuficiencia renal o enfermedad del SNC. También se ha observado la presencia de náuseas y vómitos en relación con la administración en perfusión rápida.

Meropenem tiene un espectro semejante al de imipenem, aunque es algo menos activo frente a cocos grampositivos (*E. faecalis*) y más activo frente a enterobacterias, *B. cepacia*, *H. influenzae*, *Neisseria* y *P. aeruginosa*. También es algo menos activo que imipenem frente a *Acinetobacter*. Su vida media es algo superior (1,8 h), lo que permite su administración en una posología de 1g/8 horas. Los intervalos cada 6 horas permiten un tiempo más prolongado de permanencia de la concentración del fármaco libre por encima de la CMI, por lo que se recomienda esta pauta en los casos de infecciones de topografía de difícil acceso como meningitis, neumonías hospitalarias, abscesos intraabdominales, osteoimielitis o endocarditis. Los efectos secundarios son semejantes a los producidos por imipenem pero con menor incidencia de náuseas, vómitos o convulsiones, por lo que es el carbapenem de elección en el tratamiento de infecciones del SNC.

Doripenem es el carbapenem de última aparición y comparte un espectro antimicrobiano similar al de meropenem, teniendo por tanto una actividad frente a grampositivos algo menor que la de imipenem. Es algo más activo que meropenem frente a *P. aeruginosa* y frente a *Acinetobacter* la actividad es similar a la de imipenem. Otros BGN no fermentadores como *S. maltophilia* y un número variable de cepas de *Burkholderia* son resistentes. Se administra en dosis de 0,5-1 g/6-8 h y los efectos secundarios son superponibles a los de imipenem y meropenem.

Ertapenem es el único miembro actualmente comercializado del grupo 2 de carbapenemes sin actividad antipseudomónica. Es activo frente a bacterias grampositivas aerobias,

incluyendo neumococo, estafilococo sensible a meticilina y *Listeria*, pero no lo es frente a *Enterococcus* spp., estafilococos resistentes a meticilina, *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* ni *Bacillus* spp. También es activo frente a enterobacterias (con una CMI inferior a la de imipenem), incluidas las productoras de BLEE, *Haemophilus* spp., gonococo y microorganismos anaerobios incluyendo *B. fragilis*, pero no es activo frente a BGN no fermentadores (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas*). Puede aparecer con cierta frecuencia resistencia en *Klebsiella* por hiperproducción de AmpC. Ofrece la ventaja de poderse administrar en dosis de 1g/12-24h por vía intravenosa, pudiéndose reconstituir el vía con lidocaína al 1% (3,2 ml). Los efectos secundarios son superponibles a los de imipenem, pudiendo al igual que todos los carbapenémicos, favorecer las crisis comiciales, especialmente en enfermos con fracaso renal^{2,6,7}.

En los últimos años, probablemente en relación con un mayor consumo de carbapenemes en los hospitales, estamos asistiendo a un incremento en las resistencias de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otras enterobacterias frente a esta familia de antibióticos. Esta situación nos introduce de lleno en la era de la multiresistencia y/o panresistencia, el mayor reto de la terapéutica antimicrobiana actual, toda vez que no disponemos de nuevos agentes con actividad frente a estas bacterias productoras de carbapenemas. Como comentaremos posteriormente, esto nos está llevando a "recuperar" el uso de viejos agentes tales como colistina o fosfomicina y sobre todo a la combinación de distintos antibióticos. El hecho de que ertapenem no sea activo frente a *Pseudomonas* spp. se ha considerado como un posible factor a tener en cuenta a la hora de prevenir el desarrollo de resistencias frente a carbapenemes por parte de estas bacterias no fermentadoras. Hoy por hoy éste sigue siendo un aspecto por resolver y hay estudios a favor y en contra de este postulado. En la actualidad se puede decir que la gran ventaja de ertapenem frente a los otros carbapenemes es su posología, pues la administración en dosis única diaria (o en dos dosis) facilita el alta hospitalaria del paciente y la administración en unidades de hospitalización a domicilio o de forma ambulatoria. Las principales indicaciones son por tanto el tratamiento de infecciones urinarias que tienen en su etiología enterobacterias BLEE, sobre todo de cara al tratamiento ambulatorio, siendo también indicación la neumonía aspirativa en caso de sospecha o confirmación de etiología por enterobacterias BLEE, y sepsis de origen intrabdominal de etiología no pseudomónica, en cuyo caso sería una alternativa a la combinación de ceftriaxona y metronidazol, a amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam, de elección en pacientes con factores de riesgo para infección por enterobacterias productoras de BLEE¹¹.

La eliminación de los carbapenemes es fundamentalmente renal pero en todos ellos existe un componente de eliminación enteral (muy escasa con imipenem), máxima en el caso de ertapenem (10%), lo cual hace que puedan existir casos de diarrea asociada a *C. difficile*, aunque en principio son menos probables que con otras familias de antibióticos.

El mecanismo de acción reside en la inhibición de la sín-

tesis de la pared celular en su último paso, la transpeptidación. Se unen a las PBP, fundamentalmente PBP-2, con distinta afinidad que explicará la distinta actividad intrínseca frente a gramnegativos. Además, en relación con esta alta afinidad por las PBP, los carbapenémicos liberan pocas cantidades de endotoxinas, lo cual explicaría la menor respuesta inflamatoria aguda asociada al tratamiento con betalactámicos de los pacientes con infecciones de alta gravedad⁷.

INDICACIONES DE LOS BETALACTÁMICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Penicilinas e inhibidores de betalactamasas

• **Penicilina-benzatina** representa el tratamiento clásico de elección de la lúes.

• **Ampicilina** es el antibiótico de elección en infecciones graves por *Enterococcus faecalis*.

• **Amoxicilina** a dosis de 1 g/8h iv/vo presenta buena eficacia como tratamiento empírico de las neumonías de la comunidad o en el tratamiento dirigido de pacientes con neumonía neumocócica –en ambos casos siempre asociada con macrólidos (azitromicina)–.

• **Amoxicilina/ácido clavulánico** a dosis de 875-1g cada 6-8 horas iv/oral puede usarse en infecciones respiratorias, así como en infecciones por anaerobios de partes blandas e intrabdominal no graves.

• **Cloxacilina** intravenosa y a dosis altas es el agente de elección en las infecciones graves bacteriémicas por SASM¹².

• **Piperacilina-tazobactam**, constituye la combinación de betalactámico con inhibidor de betalactamasas más usado dentro de nuestros hospitales como tratamiento empírico inicial de diversas infecciones graves, especialmente las de tipo mixto.

• **Ampicilina-sulbactam** es eficaz para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* sensible¹³.

Cefalosporinas

1ª Generación

• **Cefazolina** tiene su indicación actual en la profilaxis quirúrgica en cirugía ortopédica primaria (a excepción de los reimplantes), en cirugía cardíaca y en la prevención de la herida quirúrgica en general, mediada por SASM.

• **Cefadroxilo** es de utilidad en algunas infecciones leves de piel y partes blandas como alternativa a otros agentes.

2ª generación

• **Cefuroxima** se utiliza por vía iv en profilaxis quirúrgica –similar a cefazolina– y por vía oral en algunas infecciones respiratorias (no neumocócicas) y de partes blandas.

• **Cefonicid**, al igual que cefuroxima, puede utilizarse en régimen ambulatorio vía intramuscular (cada 12-24h) en infecciones respiratorias o de partes blandas para evitar el ingreso

hospitalario.

3ª Generación

- **Cefotaxima** es el agente de elección en el tratamiento de meningitis neumocócicas graves, inicialmente siempre en combinación con vancomicina en espera de la CMI.

- **Ceftriaxona** es de elección por su eficacia y comodidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias graves sin factores de riesgo de bacilos gramnegativos resistentes. Al igual que cefotaxima es de elección para el tratamiento de meningitis por neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina. Asimismo permite el tratamiento, dirigido por el especialista y en régimen de ambulatorio, de diversas infecciones que de otra forma precisarían ingreso hospitalario.

- **Cefixima** o **ceftibuteno**, como sustitutos de la ceftriaxona en la terapia secuencial, tienen utilidad en infecciones intrabdominales, pélvicas o urinarias producidas por enterobacterias no BLEE.

- **Cefpodoxima** está indicada en infecciones respiratorias altas y bajas en especial las relacionadas con estreptococos y neumococo con resistencia intermedia a la penicilina como alternativa a la amoxicilina.

- **Cefditoren** es el sustituto por vía oral de ceftriaxona, al tener una eficacia semejante, en infecciones pulmonares relacionadas con neumococo con sensibilidad intermedia a la penicilina.

- **Ceftazidima** es el agente de elección para el tratamiento de las sepsis producidas por bacilos gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa* sin factores de riesgo de resistencias por producción BLEE o carbapenemasas.

4ª Generación

- **Cefepima** tiene como indicación principal el tratamiento empírico de las sepsis graves de foco no aclarado en pacientes sin antecedentes de uso previo de antibióticos betalactámicos o fluoroquinolonas^{11,13}.

Modernas anti-SARM

- **Ceftarolina** está indicada en infecciones polimicrobianas (partes blandas, neumonías) en pacientes con factores de riesgo de cocos grampositivos (incluido SARM) y enterobacterias sin factores de riesgo de BLEE, ni de *P. aeruginosa*¹⁰.

Otros betalactámicos

- **Aztreonam**: su indicación principal es el tratamiento empírico de las sepsis graves en probable relación con bacilos gramnegativos -incluida *P. aeruginosa*-, en pacientes con antecedentes de alergia tipo II a penicilina o betalactámicos^{3,6,11,13}.

Carbapenemes

Antipseudomónicos

- **Imipenem** está indicado en infecciones graves mixtas

de la comunidad, en situaciones de alta gravedad clínica inicial o en infecciones refractarias a tratamientos previos, incluidas las causadas por bacilos gramnegativos -incluida *P. aeruginosa*- resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos. También en infecciones nosocomiales graves por *A.baumannii* sensible, al tener mayor actividad que meropenem.

- **Meropenem** también tiene su indicación en infecciones graves mixtas adquiridas en el hospital o relacionadas con la asistencia sanitaria, en situaciones de alta gravedad clínica inicial o en casos refractarios a tratamientos previos, incluidos los causados por bacilos gramnegativos o *P. aeruginosa* resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos.

No antipseudomónicos

- **Ertapenem** está indicado para el tratamiento de infecciones mixtas graves de la comunidad, y como sustitución del tratamiento empírico con imipenem/meropenem en infecciones producidas por enterobacterias (incluidas las productoras de BLEE) especialmente de focos intraabdominal, de partes blandas y neumonías aspirativas, en pacientes sin factores de riesgo de *P. aeruginosa* o *A. baumannii*^{2,11,13}.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof Dr. Harold C. Neu, maestro modélico de la antibioticoterapia, en homenaje a su trayectoria histórica, con sincera gratitud por sus enseñanzas científico-humanísticas.

A los estudiantes de sexto de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia por su estímulo constante en el desarrollo de su actividad formativa, que nos ha permitido superarnos día a día y ofrecer una docencia de alto nivel en Patología Infecciosa.

A todos nuestros enfermos, que con sus padecimientos nos han proporcionado un conocimiento más profundo de las Infecciones y nos han ayudado a diseñar modelos de investigación clínica, mediante la estructuración de protocolos consensuados, posibilitando un diagnóstico más precoz y un tratamiento más adecuado y logrando disminuir su morbilidad y mortalidad, con una mejora de la calidad de vida y disminución de los costos sanitarios.

BIBLIOGRAFIA

1. García de Lomas J, Navarro D. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. En(García Rodríguez Ed) Antimicrobianos en Medicina. Barcelona- Prous Science. 2ª Edición 2006: 13-23.
2. Gómez J, Bonillo C, Ruiz J. Bases para optimizar el uso de antibióticos en la Clínica Práctica. En (Gómez J, Gobernado M. Eds) Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos. Madrid. Ergón Ed. 5ª edición 2013: 689-702.
3. Neu HC. Therapy and prophylaxis of bacterial infections. In (Harrison, S). Principles of Internal Medicine. New York. MacGraw-Hill. 12th Edición 1991: 478-492.

4. Gómez J. La antibioticoterapia del tercer milenio. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 198-202.
5. Neu HC. Los antibióticos betalactámicos desde 1960 a 1993. *Infect Dis Clin Pract. Edición Española*. 1993; 1(2): 85-95.
6. Bartlett JG. Efecto de los antibióticos orales en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Infect Dis Clin Pract. Edición Española*. 1993;1(2): 98-106.
7. Craig WA. *Antibacterial Therapy*. In(Goldman L, Ausiello D. Eds) *Cecil-Medicine*. Philadelphia. Saunders-Elsevier Co. 23th Edition. 2008: 2150-2165.
8. Gómez Ruiz M^ªD, Gobernado M. Generalidades de los antimicrobianos. En (Gómez J, Gobernado M. Eds) *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª edición 2013: 661- 687.
9. Zhanel GG, Sniezk G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagace-Wiens PHRS, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Karlowsky JA. Ceftaroline. A novel Broad-Spectrum Cephalosporin with activity against Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009; 69:809-837.
10. Muñoz Bellido JL, Muñoz Criado S, Gutierrez Zufiaurre N. Cefalosporinas. En (García Rodríguez Ed) *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona- Prous Science. 2ª Edición 2006: 163-172.
11. Saraviolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: A novel cephalosporin with activity against Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1156-1163.
12. Gómez J, Gobernado M, García Vázquez E. Tratamiento Etiológico y medidas complementarias de los grandes síndromes infecciosos. En (Gómez J, Gobernado M. Eds) *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª edición 2013: 739-760.
13. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo J, Salavert M, Alvarez-Rocha L, Maseda E, Moreno A, Pasquau J, Gómez J, et. al *Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(suplemento 1): 1-84.
14. Mensa J, Gatell JM, García Sánchez E. *Guía de Terapéutica Bacteriana* 2013. Barcelona. Editorial Antares.

María José Fresnadillo-Martínez¹
Enrique García-Merino²
Enrique García-Sánchez¹
Ángel Martín-del Rey³
Ángel Rodríguez-Encinas⁴
Gerardo Rodríguez-Sánchez³
José Elías García-Sánchez^{1,5}

Prevención de un brote de *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidados intensivos: eficacia de diversos métodos matemáticos

¹Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

²Departamento Sanidad. IES Martínez Uribarri, Salamanca.

³Departamento de Matemática Aplicada, Instituto de Física Fundamental y Matemáticas, Universidad de Salamanca.

⁴Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

⁵Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* han pasado de ser un hecho poco representativo a habitual en muchos servicios de Medicina Intensiva por su frecuencia, mortalidad asociada y resistencia a los antimicrobianos. Cuando se produce un brote es importante poder predecir su evolución y el impacto global e individualizado de los diferentes métodos de control. Se ha demostrado experimentalmente que tomar determinadas medidas (lavado de manos, planificación del trabajo del personal sanitario, etc.) ayuda a controlar y prevenir tanto la aparición como la extensión de dichos brotes. El objetivo es demostrar de manera formal los resultados empíricos comentados anteriormente valiéndonos de un novedoso modelo matemático.

Material y Métodos. Se desarrolló un modelo matemático estocástico basado en autómatas celulares. A partir del conocimiento de la epidemiología y de las características de *A. baumannii* se identificaron las variables y los parámetros del modelo.

Resultados. El modelo proporciona múltiples simulaciones usando diferentes condiciones iniciales. Su análisis demuestra formalmente que el cumplimiento con las normas de higiene así como una correcta planificación del trabajo del personal sanitario reduce el número de pacientes colonizados. Asimismo, no existe en la literatura especializada otro modelo matemático que estudie la dinámica de un brote por *A. baumannii*.

Conclusiones. La implementación computacional del modelo proporciona una herramienta de gran utilidad para la comunidad sanitaria en la gestión de brotes por *A. baumannii* en ambientes hospitalarios. Se prueba matemáticamente como unas eficientes medidas higiénicas y de planificación del trabajo del personal sanitario reducen el número de pacientes colonizados.

Prevention of an outbreak of *Acinetobacter baumannii* in intensive care units: study of the efficacy of different mathematical methods

ABSTRACT

Introduction. Although in past decades, *Acinetobacter baumannii* infections have been sporadically identified in hospitals, nowadays the nosocomial infections due to this pathogen have notably increased. Its importance is due to its multidrug-resistance, morbidity and mortality in healthcare settings. Consequently, it is important to predict the evolution of these outbreaks in order to establish the most efficient control measures. There are several experimental studies shown that the compliance with hand and environmental hygiene and the efficient management of the healthcare work help to control the evolution of these outbreaks. The goal of this work is to formally proof these experimental results by means of the analysis of the results provided by the model.

Methods. A stochastic mathematical model based on cellular automata was developed. The variables and parameters involved in it have been identified from the knowledge of the epidemiology and main characteristics of *Acinetobacter* infections.

Results. The model provides several simulations from different initial conditions. The analysis of these results proofs in a formal way that the compliance with hand and environmental hygiene and an efficient planning of the work of healthcare workers yield a decrease in the colonized patients. Moreover, this is the unique model proposed studying the dynamics of an outbreak of *A. baumannii*.

Conclusions. The computational implementation of the model provides us an efficient tool in the management of outbreaks due to *A. baumannii*. The analysis of the simulations obtained allows us to obtain a formal proof of the behaviour of the measures for control and prevention.

Correspondencia:
Dr. D. José Elías García Sánchez
Servicio de Microbiología y Parasitología
Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Paseo de San Vicente 58-182, 37007-Salamanca
E-mail: joegas@usal.es

INTRODUCCIÓN

La especie más representativa del género *Acinetobacter* desde el punto de vista clínico es *Acinetobacter baumannii* que ha pasado de ser un aislamiento poco representativo clínicamente a un patógeno de primer orden en el ámbito nosocomial, especialmente en unidades de cuidados intensivos. Este patógeno oportunista es responsable de una gran variedad de cuadros clínicos (neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones del tracto urinario, meningitis postquirúrgicas, bacteriemias primarias, etc.) fundamentalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves, inmunodeprimidos, sometidos a cirugía y procedimientos invasivos (ventilación mecánica, dispositivos intravasculares, sondas, drenajes) y que han recibido múltiples ciclos de tratamientos antimicrobianos. Otras especies implicadas con menor frecuencia son: *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. iwoffii*, etc¹.

Acinetobacter es un género ubicuo en la naturaleza, característica determinada por sus limitadas exigencias nutricionales, habiéndose aislado en suelos, agua, alimentos y diferentes productos orgánicos. Asimismo es flora transeúnte de la piel y mucosas del hombre y de una gran variedad de animales. Aunque la colonización es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos con factores predisponentes, graves, hospitalizados y sometidos a ciclos repetidos de tratamiento con antimicrobianos, un porcentaje nada desdeñable de personas sanas están colonizadas.

La importancia de *A. baumannii* radica sobre todo en su multirresistencia: elevada resistencia intrínseca a los antimicrobianos asociada a su gran capacidad para desarrollar resistencias a otros antimicrobianos por adquisición de genes de resistencia procedentes de otras bacterias y/o por mutación. En la actualidad, se trata de uno de los microorganismos nosocomiales con un patrón de multirresistencia más extenso que incluye a una gran variedad de antibióticos. Así, se considera que una cepa es multirresistente cuando es resistente al menos a dos de los siguientes antimicrobianos: cefalosporinas de 3^o y 4^a generación (cefepima, ceftazidima), carbapenems, (meropenem, imipenem), fluorquinolonas (ciprofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina) o sulbactam aunque existen cepas resistentes a todos los antibióticos habitualmente testados y únicamente sensibles a polimixinas.

Una vez que ha surgido la resistencia/multirresistencia, la presión antibiótica hospitalaria determina que las cepas de *Acinetobacter* resistentes se hagan dominantes al desaparecer las bacterias sensibles haciéndose endémicos y persistiendo en el centro hospitalario durante años. En otras ocasiones las cepas epidémicas suelen ser introducidas en el hospital por un paciente colonizado, a partir del cual puede extenderse a otros pacientes y al ambiente.

En un estudio multicéntrico reciente sobre la situación en España², se ensayó la actividad de diversos antimicrobianos frente a 446 aislamientos de *A. baumannii* obtenidos en 43 hospitales españoles entre febrero y marzo de 2010. Los porcentajes de resistencia (se incluyeron también los de sen-

sibilidad intermedia) fueron los siguientes: > 94% (ceftazidima, piperacilina y ciprofloxacino), 82-86% (carbapenémicos y tetraciclina), 60-70% (tobramicina, sulbactam, gentamicina y doxiciclina), 49% (amicacina), 30% (minociclina, rifampicina), 24% (tigeciclina) y 3% (colistina). En otro estudio realizado a partir de un brote en una unidad de cuidados intensivos³, los datos obtenidos fueron 88% de resistencias a ceftazidima, 86% a piperacilina-tazobactam, 83% a imipenem y 12% a gentamicina.

Habitualmente la propagación de *Acinetobacter* se produce desde el reservorio formado por los pacientes colonizados e infectados a través de las manos del personal sanitario o de objetos inertes del ámbito hospitalario. En la tabla 1 se detallan los principales reservorios de *Acinetobacter* detectados en brotes epidémicos. La colonización de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos se ve favorecida por su situación clínica, la duración de la estancia hospitalaria, el uso de técnicas invasivas, la concentración y planificación del trabajo del personal sanitario, la presión antibiótica y los procedimientos higiénicos implementados.

La infección por *Acinetobacter* se asocia de forma directa a un incremento de la morbilidad y a una prolongación de la estancia hospitalaria. Aunque es difícil realizar una interpretación, se estima que la mortalidad asociada a las infecciones por *A. baumannii* multirresistente es elevada (30-70%).

Ante un brote epidémico el personal sanitario debe llevar a cabo rápidamente las acciones necesarias para romper la cadena de transmisión a través de la identificación del reservorio principal y de las posibles fuentes de infección, tomando las medidas profilácticas pertinentes para minimizar las consecuencias del brote epidémico.

Se han publicado numerosos estudios de naturaleza empírica⁴⁻⁹ en los que se pone de manifiesto que ciertos factores influyen directamente en el desarrollo de un brote por *A. baumannii*, entre los que podemos destacar los siguientes:

Tabla 1	Principales reservorios de <i>Acinetobacter baumannii</i> .
Medio ambiente	- Superficies: suelos, mesas, sillas, paredes, pomos de puerta, etc. - Tableros de mando de aparatos médicos - Colchones
Material de uso médico	- Respiradores - Humidificadores - Termómetros - Catéteres
Pacientes	- Piel - Mucosas (rectal, orofaringe)
Personal sanitario	- Manos - Guantes

- (1) Cumplimiento estricto de las normas de higiene.
- (2) Planificación adecuada del trabajo del personal sanitario.
- (3) Detección precoz de la colonización.
- (4) Descontaminación ambiental.
- (5) Control de los tratamientos antimicrobianos.

El objetivo de este trabajo es demostrar de una manera formal y matemática, con independencia del lugar y condiciones del estudio experimental, que los factores anteriormente mencionados influyen efectivamente en el control y prevención un brote por *A. baumannii* en una unidad de cuidados intensivos.

MÉTODO

Modelos matemáticos. No existe en la literatura científica ningún modelo matemático que simule la propagación de un brote de *A. baumannii*, por lo que el aquí presentado es totalmente novedoso. No obstante, si podemos encontrar algunas propuestas relacionadas con otro tipo de organismos multirresistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o *Enterococcus* spp. resistentes a la vancomicina¹⁰. La gran mayoría de estos modelos se encuentran basados en ecuaciones diferenciales y aunque proporcionan adecuadas simulaciones de carácter global, no son capaces (por su propia naturaleza) de tener en cuenta las interacciones locales o las propias características individuales de los pacientes y personal sanitario; consecuentemente no es posible obtener a partir de ellos simulaciones del comportamiento individual, hecho muy importante cuando la población objeto de estudio es reducida (como ocurre en el caso de las unidades de cuidados intensivos). Estos inconvenientes presentados por los modelos basados en ecuaciones diferenciales se pueden subsanar con el uso de los autómatas celulares.

Autómatas celulares. El desarrollo del modelo matemático para predecir el comportamiento de un brote producido por *A. baumannii* en una unidad de cuidados intensivos se ha llevado a cabo según el esquema tradicional utilizado en el proceso de modelización matemática: en primer lugar se han determinado las variables y los parámetros que deberían ser utilizados, y posteriormente se han construido las relaciones funcionales que tienen en cuenta a las variables y parámetros. Estas relaciones funcionales determinarán las ecuaciones que gobernarán la dinámica del modelo, de manera que su análisis proporciona la información necesaria para estimar de manera eficiente el comportamiento del brote epidémico.

La definición de las variables y parámetros del sistema está fuertemente ligada a la elección del tipo de relaciones. En este trabajo dichas relaciones funcionales responden al paradigma de los autómatas celulares. Un autómata celular es un modelo simple de computación que es capaz de simular de manera eficaz sistemas complejos¹¹. Está formado por un número finito de unidades de memoria denominadas células que se encuentran conectadas entre sí siguiendo un determinado

patrón, que puede cambiar con el tiempo y que define la vecindad de cada una de ellas. En cada instante de tiempo cada célula se encuentra en un estado de entre un número finito de ellos, el cual va cambiando con el paso discreto del tiempo de acuerdo a una regla de transición local cuyas variables son los estados en el instante anterior de la propia célula y sus vecinas.

Determinación de variables y parámetros. El objetivo del modelo propuesto es la determinación de la evolución temporal de una serie de variables que, en el caso que nos ocupa, vendrán definidas por el estado en el que se encuentre cada uno de los individuos de la población en cada instante de tiempo. Se trata pues de un modelo compartimental de manera que la población se divide en las siguientes categorías: pacientes no colonizados o susceptibles (P_S), pacientes colonizados (P_C), pacientes infectados (P_I), enfermeras no colonizadas o susceptibles (E_S), enfermeras colonizadas (E_C), médicos no colonizados o susceptibles (M_S) y médicos colonizados (M_C).

La transición entre un estado y otro vendrá regida por las relaciones funcionales y éstas dependerán de los parámetros utilizados. Estos parámetros son los siguientes:

(1) La unidad temporal de contacto t . Las 24 horas del día se dividirán en N periodos, cada uno de ellos de duración t . Se considerarán tres turnos de personal, cada uno de ellos de 8 horas de duración: turno de mañana (8:00-16:00), turno de tarde (16:00-24:00), y turno de noche (24:00-8:00).

(2) Las probabilidades de transmisión (por unidad temporal de contacto) entre los diferentes individuos, que vienen definidas por la tasa de contagio o coeficiente de transmisión de *A. baumannii*. Las consideradas en este trabajo son las siguientes:

- i. La probabilidad de transmisión de paciente colonizado a enfermera (resp. médico): pt_{pce} (resp. pt_{pcm}).
- ii. La probabilidad de transmisión de paciente infectado a enfermera (resp. médico): pt_{pie} (resp. pt_{pim}).
- iii. La probabilidad de transmisión de enfermera colonizada a enfermera susceptible (resp. médico susceptible): pt_{e_e} (resp. pt_{e_m}).
- iv. La probabilidad de transmisión de médico colonizado a médico susceptible: pt_{m_m} .
- v. La probabilidad de transmisión de objeto contaminado a paciente susceptible: pt_{op} .
- vi. La probabilidad de transmisión de objeto contaminado a enfermera susceptible (resp. médico susceptible): pt_{oe} (resp. pt_{om}).
- vii. La probabilidad de transmisión de enfermera colonizada (resp. médico colonizado) a paciente susceptible: pt_{ep} (resp. pt_{mp}).

Estas probabilidades se consideran independientes del estado en el que se encuentren los pacientes o el personal sanitario: dependerán única y exclusivamente de la duración del contacto entre el colonizado y el susceptible y, por lo tanto, serán idénticas para todos los individuos de una cierta clase.

(1) Probabilidad de infección de un paciente colonizado (por unidad temporal de contacto), pi , que dependerá del es-

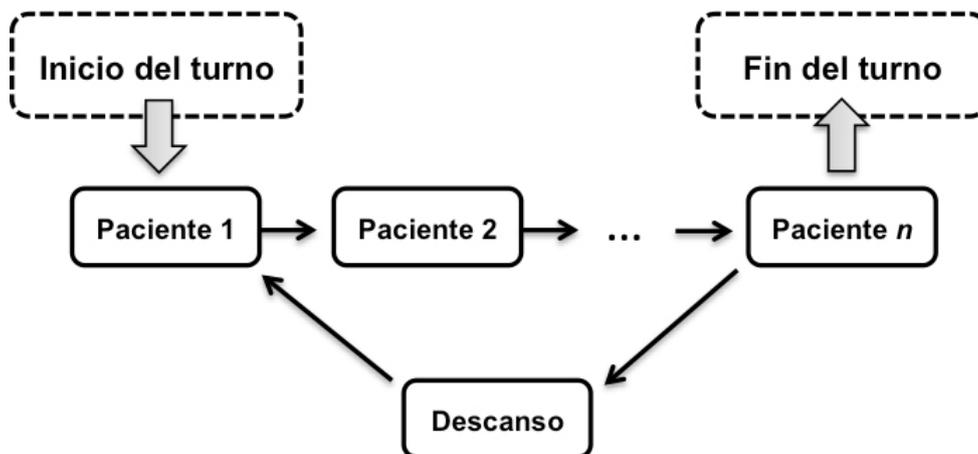


Figura 1 Esquema representativo del turno laboral de una enfermera que tiene asignado un grupo de n pacientes. Dichos pacientes serán tratados de manera cíclica y durante un periodo de tiempo que variará de unos a otros dependiendo del estado en el que se encuentre cada paciente. Finalizará cada ciclo con un periodo de descanso.

tado del paciente y de las técnicas invasivas utilizadas sobre el mismo.

(2) Probabilidad de descontaminación (por unidad temporal de contacto) del personal sanitario colonizado que dependerá de las medidas higiénicas llevadas a cabo tras haber estado en contacto con un paciente (pd_p) o con otro miembro del personal sanitario (pd_{ps}).

(3) Probabilidad de recuperación (por unidad temporal de contacto), pr , del paciente infectado, que dependerá del tratamiento antimicrobiano y del estado de dicho paciente.

Por otra parte se realizarán las siguientes suposiciones adicionales:

(1) Cada enfermera se encargará exclusivamente del grupo de n pacientes que tiene asignado, de manera que el tiempo de atención a cada uno de ellos dependerá del estado del mismo. La atención a los pacientes se realizará de manera cíclica y siempre en el mismo orden, finalizando cada ciclo con un periodo de descanso (figura 1). Por su parte, cada médico atenderá a los grupos de pacientes asignados a un número determinado de enfermeras de forma que cada paciente recibirá la asistencia de un único médico, produciéndose dicha atención dos veces en cada turno (figura 2).

(2) El personal sanitario iniciará su turno laboral siempre en situación de no colonizado.

(3) Los pacientes los clasificaremos en dos tipos atendiendo a tres condicionantes: los factores basales (edad, sexo, enfermedad crónica, índice APACHE), la exposición a procedimientos invasivos (sonda nasogástrica, traqueotomía, drenajes quirúrgicos, ventilación mecánica, catéter venoso central, sonda urinaria), y el tratamiento antimicrobiano recibido (moderado o alto). Así hablaremos de pacientes predispuestos a la infección (aquellos con factores basales propicios para la infección, so-

metidos a varios procedimientos invasivos y que se encuentran bajo un tratamiento antimicrobiano fuerte) y de pacientes no predispuestos a la infección (aquellos cuyos factores basales son adecuados, sometidos a pocos procedimientos invasivos y con un tratamiento antimicrobiano moderado o nulo).

Determinación de las relaciones funcionales. El modelo se basa en el uso de un autómata celular cuyas principales características son las siguientes:

- Cada célula representa un individuo: paciente o personal sanitario.
- Cada célula se encuentra en cada instante de tiempo en uno de los cuatro estados posibles: no colonizado (paciente o personal sanitario), colonizado (paciente o personal sanitario), infectado (paciente), o muerto (paciente).
- La vecindad de cada célula varía con el tiempo y está formada por aquellos individuos con los que se está en contacto durante la unidad temporal correspondiente.
- Las relaciones funcionales se traducen en la llamada función de transición local del autómata celular que será distinta según los estados de tránsito. Así se tienen las siguientes reglas de transición (figura 3):

1) Un paciente no colonizado pasa a estar colonizado con probabilidad pt_{ep} (resp. pt_{mp}) al entrar en contacto con una enfermera (resp. médico) colonizado. Asimismo, se colonizará con probabilidad pt_{op} si entra en contacto con un objeto contaminado.

2) Una enfermera (resp. médico) no colonizada pasará a estar colonizada con probabilidad pt_{pce} ó pt_{pie} (resp. pt_{pcm} ó pt_{pim}) cuando entre en contacto con un paciente colonizado o infectado, con probabilidad pt_{ce} (resp. pt_{em}) cuando entre en contacto con una enfermera colonizada, con probabilidad pt_{me} (resp. pt_{mm}) cuando entre en contacto con un médico colonizado, o con probabilidad pt_{oe} (resp. pt_{om}) cuando entre en contacto con un objeto colonizado.

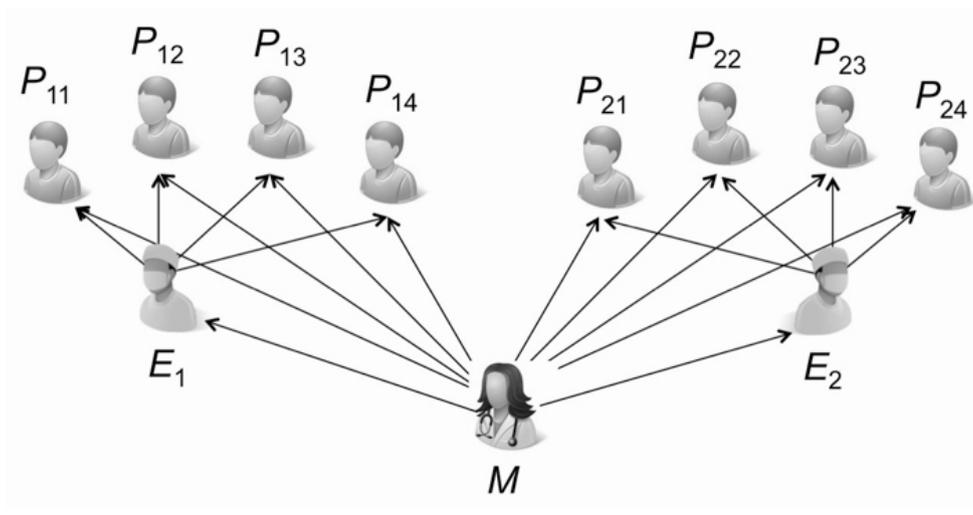


Figura 2 Organigrama simplificado de la atención clínica recibida por cada paciente. Una misma enfermera se ocupará de un mismo grupo de pacientes durante su turno de trabajo, y un mismo médico se ocupará de un mismo grupo de pacientes (correspondientes a varias enfermeras) durante su turno de trabajo.

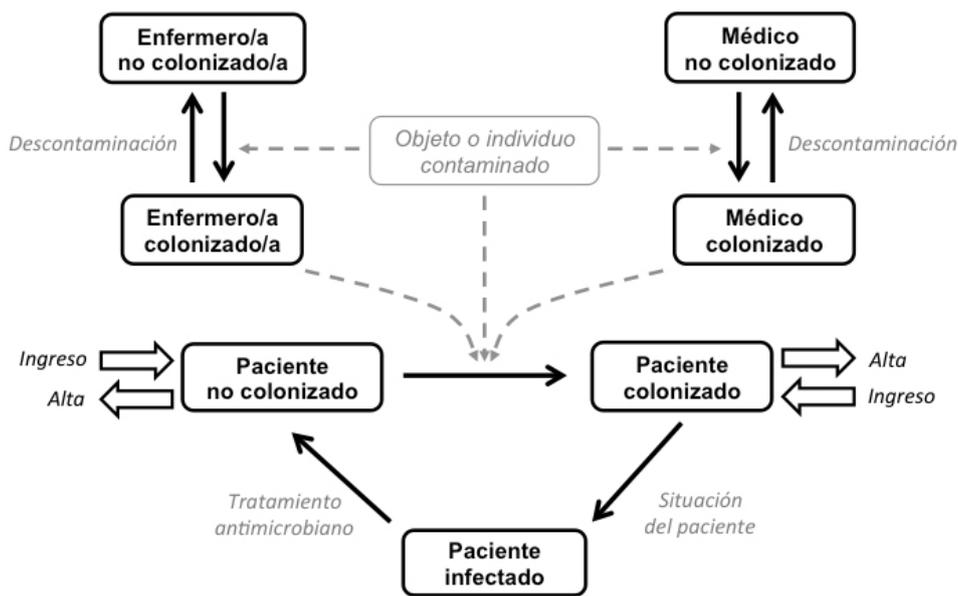


Figura 3 Diagrama de flujo representando las transiciones entre los diferentes estados de la población (pacientes y personal sanitario).

- 3) Un paciente colonizado se infectará con probabilidad p_i .
- 4) El personal sanitario se descontaminará con probabilidad pd_p (resp. pd_{ps}) después de entrar en contacto con un paciente (resp. personal sanitario).
- 5) Un paciente infectado se recuperará con probabilidad pr una vez que se haya iniciado el tratamiento antimicro-

biano. En este caso, una vez recuperado, el paciente volverá a encontrarse en estado de susceptible

RESULTADOS

Características generales de las simulaciones. Se han llevado a cabo múltiples simulaciones partiendo de diferentes

Tabla 2		Distribución del trabajo en cada turno del personal sanitario bajo diferentes condiciones en relación al número de pacientes a atender y al tipo de estos.		
n	Porcentaje de predispuestos	Unidades de contacto de enfermera (por turno)	Unidades de contacto de médico (por turno)	
4	50%	24 (con pacientes)	8 (con pacientes)	
		8 (con personal sanitario)	24 (con personal sanitario)	
	75%	28 (con pacientes)	8 (con pacientes)	
		4 (con personal sanitario)	24 (con personal sanitario)	
	100%	32 (con pacientes)	8 (con pacientes)	
		0 (con personal sanitario)	24 (con personal sanitario)	
3	33%	16 (con pacientes)	6 (con pacientes)	
		16 (con personal sanitario)	26 (con personal sanitario)	
	66%	20 (con pacientes)	6 (con pacientes)	
		12 (con personal sanitario)	26 (con personal sanitario)	
	100%	24 (con pacientes)	6 (con pacientes)	
		8 (con personal sanitario)	26 (con personal sanitario)	
2	50%	12 (con pacientes)	4 (con pacientes)	
		20 (con personal sanitario)	28 (con personal sanitario)	
	100%	16 (con pacientes)	4 (con pacientes)	
		16 (con personal sanitario)	28 (con personal sanitario)	

condiciones iniciales tanto desde el punto de vista de la topología considerada como de los parámetros involucrados.

Desde el punto de vista de la topología de la red, consideraremos que el número total de pacientes en la unidad de cuidados intensivos es de 24. Se han tenido en cuenta tres posibles escenarios:

- 1) Escenario I: cada enfermera atiende a $n = 4$ pacientes en cada turno.
- 2) Escenario II: cada enfermera atiende a $n = 3$ pacientes en cada turno.
- 3) Escenario III: cada enfermera atiende a $n = 2$ pacientes en cada turno.

En cada uno de ellos un médico prestará atención a los pacientes asignados a dos enfermeras, y además se considerarán distintas variantes de cada escenario atendiendo al porcentaje de pacientes predispuestos a la infección (50%, 75% y 100% en el escenario I, 33%, 66% y 100% en el escenario II, 50% y 100% en el escenario III).

Se ha considerado como unidad temporal de contacto a $t = 15$ minutos, de manera que un día completo estará formado por $N = 96$ unidades temporales de contacto (32 unidades de contacto por turno). Supondremos que cada enfermera realizará 4 ciclos de atención a sus pacientes asignados en cada turno, de manera que en cada uno de esos ciclos los pacientes no predispuestos a la infección necesitarán 1 unidad de contacto mientras que los pacientes predispuestos a la infección requerirán de 2 unidades de contacto para su cuidado. Por otra parte cada médico atenderá a cada paciente 2 veces por turno

y dedicará una unidad de contacto en cada visita. En la tabla 2 se muestra la planificación de trabajo en cada uno de los casos considerados.

Todas las simulaciones realizadas se corresponden a un periodo de tiempo de 90 días (8640 unidades de contacto).

Determinación de los parámetros involucrados en el modelo. Los valores de los parámetros se muestran en la tabla 3. La probabilidad de transmisión de objetos contaminados a pacientes, médicos y enfermeras se suponen todas ellas iguales y el valor considerado se ha obtenido a partir de un estudio clínico¹². El valor de la probabilidad de transmisión del personal sanitario a paciente no colonizado sigue lo establecido en¹³, de manera que supondremos que dicha probabilidad es igual a la probabilidad de transmisión de paciente colonizado a enfermera. Asimismo consideramos que las probabilidades de transmisión entre el personal sanitario son todas idénticas e iguales al doble de la probabilidad de transmisión entre el personal sanitario y los pacientes. Además suponemos que las probabilidades de transmisión entre el personal sanitario y los pacientes infectados son menores (factor de proporcionalidad 0.6) que las probabilidades de transmisión entre el personal sanitario y los pacientes colonizados.

Por otra parte, la probabilidad de infección de un paciente colonizado se ha obtenido del trabajo⁶. La probabilidad de descontaminación del personal sanitario tras haber estado con un paciente se estima según el parámetro establecido por Cooper et al.¹⁴ y suponemos que se reduce a la mitad dicha probabilidad si el contacto se ha producido con otro miembro del personal sanitario. La probabilidad de recuperación siguiendo un

Tabla 3		Valores de los parámetros.	
Parámetro	Descripción	Valor	Fuente
t	Unidad temporal de contacto	15 minutos	Supuesto
N	Unidades temporales de contacto en que se divide un día	96	Supuesto
T_E	Unidades temporales de contacto necesarias para atender a un paciente por parte de una enfermera	2 (Paciente predispuesto)	Supuesto
		1 (Paciente no predispuesto)	
T_M	Unidades temporales de contacto necesarias para atender a un paciente por parte de un médico	1 (Paciente predispuesto)	Supuesto
		1 (Paciente no predispuesto)	
pt_{pce}	Probabilidad de transmisión de paciente colonizado a enfermera	$= pt_{ep}$	Supuesto
pt_{pie}	Probabilidad de transmisión de paciente infectado a enfermera	$= 0.6 pt_{ep}$	Supuesto
pt_{pcm}	Probabilidad de transmisión de paciente colonizado a médico	$= pt_{mp}$	Supuesto
pt_{pim}	Probabilidad de transmisión de paciente infectado a médico	$= 0.6 pt_{mp}$	Supuesto
pt_{ee}	Probabilidad de transmisión entre enfermeras	$= 2 pt_{ep}$	Estimado
pt_{em}	Probabilidad de transmisión de enfermera a médico	$= pt_{ee}$	Estimado
pt_{mm}	Probabilidad de transmisión entre médicos	$= pt_{ee}$	Estimado
pt_{op}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a paciente	0.128548 (por día)	Estimado ¹²
pt_{oe}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a enfermeras	0.128548 (por día)	Estimado ¹²
pt_{om}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a médicos	0.128548 (por día)	Estimado ¹²
pt_{ep}	Probabilidad de transmisión de enfermeras a pacientes	0.01078	13
pt_{mp}	Probabilidad de transmisión de médicos a pacientes	$= 0.33 pt_{ep}$	Estimado
pi	Probabilidad de infección de un paciente colonizado	0.00013 (Paciente predispuesto)	Estimado ⁶
		0.00008 (Paciente no predispuesto)	
pd_p	Probabilidad de descontaminación tras haber estado en contacto con un paciente	0.6	14
pd_{ps}	Probabilidad de descontaminación tras haber estado en contacto con personal sanitario	$= 0.5 pd_p$	Estimado
pr	Probabilidad de recuperación	0.28 (Paciente predispuesto)	Estimado ⁴
		0.84 (Paciente no predispuesto)	

tratamiento antimicrobiano es estimada teniendo en cuenta el trabajo debido a Bou et al.⁴.

El número de pacientes inicialmente colonizados se estima en 4 (el 16.66% del total), de tal manera que estos se distribuyen de manera aleatoria entre la población sanitaria; se supone que no existe ningún paciente infectado y que todo el personal sanitario se encuentra inicialmente descontaminado.

Resultados de las simulaciones. En la figura 4 se mues-

tra la evolución temporal del número de pacientes colonizados teniendo en cuenta los diferentes escenarios y los distintos porcentajes de pacientes colonizados inicialmente (tanto predispuestos como no predispuestos). Los parámetros considerados en estas simulaciones se ajustan a lo establecido en la tabla 2.

En la figura 5 se refleja la evolución temporal del número de pacientes colonizados e infectados considerando (sin pérdida de generalidad) la situación establecida en el escenario I. En

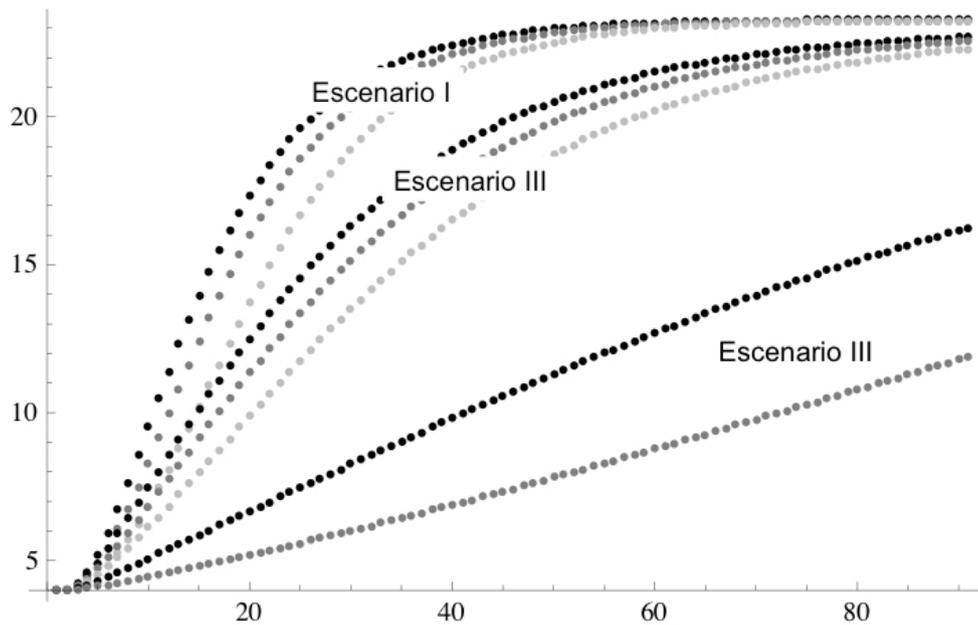


Figura 4 Evolución del número de pacientes colonizados bajo diferentes condiciones relativas al número de personal sanitario (escenario I: 4 pacientes por enfermera, 8 pacientes por médico; escenario II: 3 pacientes por enfermera, 6 pacientes por médico; escenario III: 2 pacientes por enfermera, 4 pacientes por médico) y al porcentaje inicial de pacientes colonizados (escenario I: 50%, 75% y 100%; escenario II: 33%, 66% y 100%; escenario III: 50% y 100%).

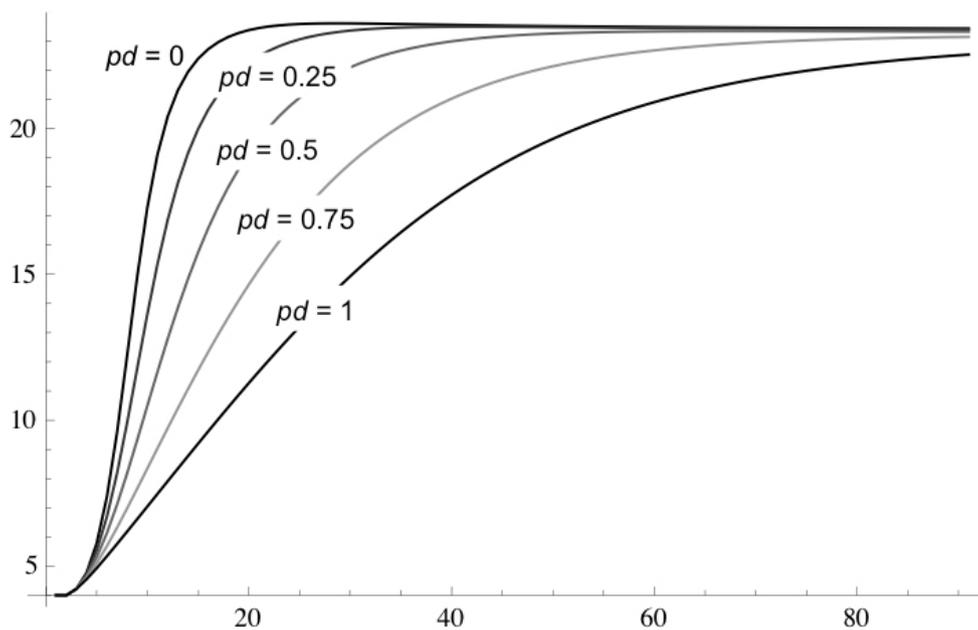


Figura 5 Evolución del número de pacientes colonizados bajo diferentes condiciones relativas a las medidas de higiene tomadas por el personal sanitario. Los parámetros considerados son $pd = 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1$.

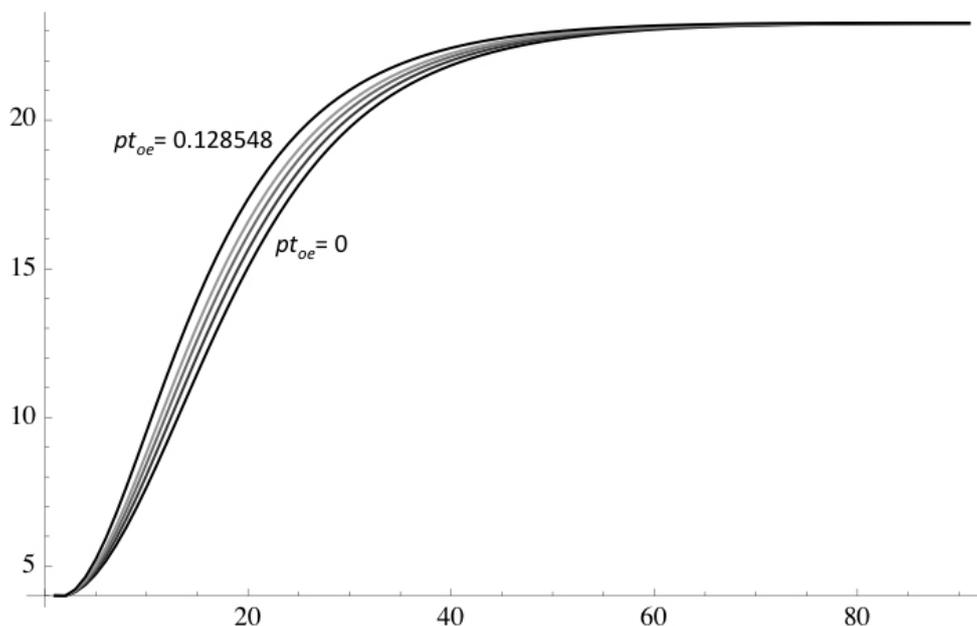


Figura 6 Evolución del número de pacientes colonizados bajo diferentes condiciones relativas a la contaminación de objetos por *Acinetobacter baumannii*. Los parámetros considerados son $pt_{oe} = 0.128548, 0.075, 0.050, 0.025, 0$.

estas simulaciones se varía la probabilidad de descontaminación del personal sanitario, de tal manera que se consideran los siguientes valores $pd = 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1$. Similares resultados se obtienen si se consideran otros escenarios.

6) Finalmente, en la figura 6 se muestra la evolución temporal del número de pacientes colonizados cuando se varían los índices de descontaminación ambiental de manera que afectan a las probabilidades de transmisión desde un objeto a un individuo. Los valores considerados son los siguientes: $pt_{oe} = pt_{om} = 0.128548, 0.075, 0.050, 0.025, 0$.

DISCUSIÓN

Existen numerosos trabajos empíricos analizando el impacto que han tenido diferentes medidas de control y prevención en el desarrollo de brotes por *A. baumannii* en unidades de cuidados intensivos. Dada su naturaleza, estos trabajos se circunscriben a ambientes muy concretos con sus propias particularidades y características. Los resultados obtenidos en los mismos se pueden extrapolar con las correspondientes correcciones y determinan que diversos factores tales como unos cuidadosos hábitos higiénicos, tanto del personal sanitario como del ambiente, unidos a una cuidadosa planificación del trabajo del personal sanitario ayuda a prevenir y controlar los brotes por *A. baumannii*.

Aunque la validez de los resultados obtenidos en dichos trabajos empíricos está fuera de toda duda, desde un punto de vista formal parece necesaria la corroboración de tales consecuencias (con independencia de las condiciones en las que se

realice el estudio). Así, la modelización matemática y el análisis formal de las simulaciones obtenidas sobre el comportamiento de un brote de *A. baumannii* nos permiten extraer consecuencias lógicas sobre, entre otras cosas, las medidas de prevención y control. Asimismo, el desarrollo de los modelos matemáticos puede mejorar el conocimiento sobre los mecanismos de propagación de este tipo de brotes infecciosos.

En este trabajo se ha desarrollado un modelo matemático de naturaleza discreta basado en el uso de los denominados autómatas celulares. Este modelo permite la simulación de un brote por *A. baumannii* teniendo en cuenta las características individuales de cada uno de los actores que intervienen en el sistema: personal sanitario (enfermeras y médicos), pacientes y objetos. Imponiendo diferentes condiciones iniciales (número de pacientes, número de enfermeras y médicos y su distribución entre los pacientes) y diferentes valores para los parámetros (probabilidades de transmisión, infección, descontaminación y recuperación) se han obtenido diferentes simulaciones, a partir de las cuales se han extraído importantes conclusiones.

El efecto combinado de la distribución de enfermos entre el personal sanitario y el número inicial de pacientes colonizados (tanto predispuestos a la infección como no predispuestos) fue analizado mediante múltiples simulaciones en las que se hizo variar tanto el porcentaje de pacientes colonizados inicialmente como las ratios enfermera/pacientes y médico/pacientes. Todas las simulaciones obtenidas presentan el mismo comportamiento y éste se puede observar en la figura 4. Estos resultados nos indican que la dinámica del brote por *A. baumannii* se ralentiza si el número de pacientes por enfermera y

médico decrece: el número de pacientes colonizados crece más rápidamente en las condiciones establecidas en el escenario I (4 pacientes por enfermera y 8 por médico) que en las condiciones impuestas por el escenario II (3 pacientes por enfermera y 6 por médico), de manera que el crecimiento menor de la infección se produce cuando consideramos 2 pacientes por enfermera y 4 por médico (escenario III). Asimismo en estas simulaciones se puede comprobar que número de pacientes colonizados inicialmente influye en la evolución posterior: cuantos más pacientes colonizados inicialmente haya, más rápido se produce la propagación, independientemente del escenario en el que nos estemos moviendo.

El efecto que tienen los hábitos de higiene del personal sanitario sobre la dinámica del brote por *A. baumannii* se ha estudiado también y las simulaciones más representativas se muestran en la figura 5. En todas las simulaciones se consideran las mismas condiciones (escenario I con un 50% de pacientes inicialmente colonizados) y se varían las probabilidades de descontaminación tras estar en contacto con un paciente (pd). Como se puede observar, a medida que esta probabilidad sube, el crecimiento del número de pacientes colonizados se ralentiza.

Finalmente, el efecto de la descontaminación ambiental se ha tratado y se ha demostrado como al ir aumentando el índice de descontaminación de los objetos usados por el personal sanitario a la hora de la atención del paciente (pt_{om} , pt_{oe}) se reduce la velocidad de la propagación del brote. Así, en la figura 6, se puede observar este hecho aunque, bien es cierto, que dados los niveles de pacientes colonizados que se obtienen en cada caso, y comparándolos con los obtenidos en las simulaciones anteriores, se prueba que la descontaminación ambiental no es la medida que más significativamente reduce el número de pacientes colonizados.

El modelo propuesto no sólo nos permite formalizar matemáticamente los resultados que se derivan de otros estudios experimentales sino que también nos proporciona una herramienta para predecir el comportamiento de un determinado brote bajo unas condiciones específicas. Hasta donde llega nuestro conocimiento, éste es el único modelo que ha aparecido dedicado al estudio de la dinámica de un brote por *A. baumannii*, con lo que puede ser considerado como novedoso. No obstante, hay que indicar que existen modelos matemáticos que simulan el comportamiento de otras bacterias causantes de infecciones nosocomiales (*S. aureus* resistente a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina, etc.) aunque la mayor parte de éstos se encuentran basados en un paradigma matemático totalmente diferente: la dinámica viene regida por un sistema de ecuaciones diferenciales. Debido a ello, dichos modelos presentan algunos inconvenientes:

(1) No tienen en cuenta las interacciones locales entre los individuos y no es posible contemplar sus particularidades.

(2) Suponen que los individuos están homogéneamente distribuidos y conectados todos entre sí. Cuando se analiza la propagación de manera macroscópica los resultados obtenidos dan una aproximación aceptable de lo que ocurre en la realidad, aunque no es posible obtener resultados a escala micros-

cópica (evolución de cada uno de los individuos) que son de capital importancia en la gestión de una emergencia debida a un brote infeccioso.

Estas dos deficiencias que presentan los modelos basados en ecuaciones diferenciales pueden ser subsanadas con el modelo discreto basado en autómatas celulares presentado en este trabajo. En el mismo es posible tener en cuenta las características individuales de cada una de los individuos, así como considerar diferentes topologías de conexión e ir las cambiando con el tiempo. El comportamiento individualizado que nos proporciona el modelo propuesto de cada una de los individuos es de gran utilidad a la hora de trazar la dinámica de una infección una vez ocurrida y a partir de ello sacar conclusiones. Además es posible obtener predicciones en los primeros estados de una epidemia y simular medidas de control evaluando de esta manera su impacto.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León (proyecto GRS 748/A/13) y por la Fundación "Memoria D. Samuel Solórzano Barruso" de la Universidad de Salamanca.

CONFLICTOS DE INTERESES

No existen conflictos de intereses por parte de ningún autor firmante de este artículo

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Looveren M, Goossens H, ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 684-704.
2. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31: 4-9.
3. Asencio MA, Carranza R, Huertas M. Resistencia a antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente aislados en el Hospital General La Mancha Centro entre junio de 2009 y mayo de 2010. Rev Esp Quimioter 2012; 25: 183-8.
4. Bou R, Gomar S, Hervás F, Amorós A. Erradicación de un brote nosocomial de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multi-resistente tras el ajuste de cargas de trabajo y refuerzo de precauciones específicas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31: 584-9.
5. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. J Hosp Infect 2007; 65: 204-11.
6. García-Ortega L, Arch O, Pérez-Canosa C, Lupión C, González

- C, Rodríguez-Baño J. Control measures for *Acinetobacter baumannii*: a survey of Spanish hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 36-8.
7. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, Brusaferrò S, D'Alessandro D, Grillo OC et al. Trends, risk factors and outcomes of health-care-associated infections within the Italian network SPIN-UTI. *J Hosp Infect* 2013; 84: 52-8.
 8. Apisarnthanarak A, Rujanavech S, Luxamesathaporn P, Mundy LM. Intensified infection control measures to minimize the spread of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 445-7.
 9. Hong KB, Oh HS, Song JS, Lim JH, Kang DK, Son IS et al. Investigation and control of an outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 685-690.
 10. Fresnadillo-Martínez MJ, García-Sánchez E, García-Merino E, Martín-del-Rey A, Rodríguez-Encinas A, Rodríguez-Sánchez G et al. Modelos matemáticos en el estudio de la resistencia a los antimicrobianos. Perspectivas a partir de un metanálisis. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25: 172-9.
 11. Wolfram S. *A New Kind of Science*. Champaign, IL: Wolfram Media, 2002.
 12. Álvarez Lerma F, editor. *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. Madrid: Merck Sharp & Dohme de España, 1998.
 13. Hawkshead J, Bowles J, Figueroa J. Reduction in MDRA Transmission in an Adult ICU via a Multifaced Approach Including Universal Gown and Gloves. *Proc. SHEA 2011*; 2011, abstract 272.
 14. Cooper BS, Medley GF, Scott GM. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects. *J Hosp Infect* 1999; 43: 131-47.

Pablo Caballero-Pérez¹
José Tuells^{1,2}
Joseba Rementería³
Andreu Nolasco¹
Vicente Navarro-López⁴
Javier Aristegui³

Aceptabilidad de la vacuna contra el VPH en estudiantes universitarios españoles durante la etapa pre-vacunal: un estudio transversal

¹Cátedra de Vacunología "Balmis" UA-FISABIO. Universidad de Alicante.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario del Vinalopó. Elche

³Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario del Vinalopó. Elche

RESUMEN

Introducción. El cáncer de cuello de útero (CCU), segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres, está asociado a la infección por virus de papiloma humano (VPH), cuya máxima prevalencia se sitúa entre los 20 y 24 años de edad. Desde 2006 se dispone de una vacuna contra el VPH. El objetivo de este estudio es evaluar los conocimientos sobre CCU, la infección por VPH y su vacuna, valorando su aceptabilidad en población universitaria.

Métodos. Estudio transversal sobre 1.750 estudiantes de la Universidad de Alicante (2008) seleccionados al azar, proporcional por sexo y estudios, mediante un cuestionario ad-hoc validado. Se calcularon porcentajes, intervalos de confianza, tablas de contingencia según sexo, edad y tipo de estudios, calculando odds ratios ajustadas (OR).

Resultados. Muestra con 58,6% mujeres y 6,6% de estudiantes biosanitarios. Un 87,3% dispuestos a vacunarse frente al VPH, el 94,3% vacunaría a sus hijas, un 48,0% había oído hablar de la vacuna. El 90,6% tiene bajos conocimientos sobre la infección por VPH y un 82,2% sobre la vacuna. Un 22,4% manifiesta conocer la asociación entre VPH y CCU. Las mujeres registran OR mayores en conocimientos y predisposición a vacunarse. La aceptabilidad de la vacuna contra VPH se asocia con el sexo y la confianza en las vacunas como método preventivo, la influencia de los conocimientos previos es escasa sobre la predisposición vacunal.

Conclusiones. Alta aceptabilidad de la vacuna en el periodo estudiado. Aumentar la confianza hacia las vacunas puede influir en una mejor predisposición a vacunarse.

Acceptability of the HPV vaccine among Spanish university students in the pre-vaccine era: a cross-sectional study

ABSTRACT

Introduction. Cervical cancer (CC), the second most common cause of cancer deaths in women, is associated with the infection of human papillomavirus (HPV) and is more prevalent in women between the ages of 20 and 24. This research is aimed to determine the background about CC, the human papillomavirus infection and its vaccine, assessing its acceptability in university students.

Methods. Cross-sectional study over 1,750 students from the University of Alicante (2008) selected at random, proportional associated to gender and studies, by a validated ad-hoc questionnaire. Percentages were computed, confidence intervals, contingency tables according to sex, age and type of studies, calculating adjusted odd ratios (OR).

Results. A sample with 58.6 % of women and 6.6% of biohealth students was obtained. 87.3% were willing to have the vaccine to prevent human papillomavirus (HPV), 94.3% would give this vaccine to their daughters, and 48.0% had heard someone talk about the vaccine. 90.6% didn't have a lot of knowledge about the HPV infection and 82.2% didn't know much about the vaccine. 22.4% had knowledge of the association between HPV and CC. Women register higher OR in acknowledging the problem and are more receptive to having the vaccine. The HPV vaccine acceptability is associated to the sex, the confidence of vaccines as a preventive method; the influence of the background is low in relation to the vaccine predisposition.

Conclusions. A high acceptability of the vaccine was observed in the period of the study. Raising confidence in people about the vaccines can influence for a better predisposition to be vaccinated.

Correspondencia:

José Tuells

Cátedra de Vacunología "Balmis" UA-FISABIO. Universidad de Alicante

Ctra. de San Vicente del Raspeig s/n. 03690 Alicante (España)

Teléfono: (+34) 965903838

Fax: (+34) 965903964

E-mail: tuells@ua.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello de útero (CCU) ocupa el segundo lugar en frecuencia de afectación por cánceres en mujeres. Aunque se considera una causa de mortalidad evitable mediante tratamiento¹, cada año mueren en el mundo cerca de 270.000 mujeres, produciéndose el 85% de estas muertes en países en vías de desarrollo². La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más común, estimándose que el 80% de las mujeres sexualmente activas resultarán expuestas al VPH a lo largo su vida³, alcanzando su máxima prevalencia entre los entre 20 y 24 años de edad⁴ y resolviéndose un 90% de los casos a los 2 años de infectarse sin necesidad de tratamiento⁵. Las infecciones persistentes por las cepas VPH16 y VPH18 se asocian con la mayoría de los cánceres de cérvix⁶. En 2006, tanto la Food and Drug Administration (FDA) americana como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaron una vacuna tetravalente contra las cepas 6, 11, 16, 18 del VPH⁷; más tarde se aprobó una bivalente (tipos 16, 18).

En España, con una de las tasas de mortalidad más bajas de Europa (2,8 defunciones por cada 100.000 mujeres)⁸, se diagnostican unos 1.950 casos nuevos cada año⁹. Para la detección de esta enfermedad se siguen criterios y recomendaciones generales¹⁰ que cada comunidad autónoma ha ido adaptando con diversos criterios. La inclusión de las dos vacunas contra VPH dirigidas a adolescentes entre 11-14 años se inició entre noviembre de 2007 y finales de 2008 con pequeñas diferencias entre comunidades autónomas¹¹.

Tanto la aceptabilidad de la vacuna contra el VPH como el nivel de conocimientos sobre la infección por VPH y su relación con el CCU, han sido objeto de estudio para evaluar las probabilidades de éxito y aceptación que pudiera tener en diferentes grupos de población la implementación de estas nuevas vacunas. Los colectivos más estudiados han sido las niñas adolescentes¹², mujeres jóvenes¹³, mujeres adultas^{14,15}, hombres¹⁶ o personal sanitario¹⁷⁻¹⁹ con cierta disparidad de resultados respecto al nivel de aceptabilidad que suele encontrarse asociado al nivel de conocimientos. El colectivo de estudiantes universitarios es un grupo de riesgo por la alta prevalencia de circulación de infección VPH en esas edades, sin embargo, son escasos los estudios internacionales sobre aceptabilidad de la vacuna frente al VPH en universitarios y tampoco se han realizado en España.

Los objetivos de este estudio están orientados a evaluar los conocimientos sobre el CCU, la infección por VPH y su vacuna, valorando la actitud y predisposición hacia la vacuna VPH en población universitaria española. Se analiza también la posible asociación entre las variables sobre nivel de conocimientos y la aceptabilidad de la vacuna VPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Se ha realizado un estudio observa-

cional de tipo transversal. La población a estudio está constituida por estudiantes universitarios de Alicante, España. La ciudad de Alicante contaba con 331.750 habitantes en 2008 y la provincia del mismo nombre con 1.891.477, siendo la cuarta más poblada de España y la quinta en densidad de población²⁰. La provincia de Alicante cuenta con dos universidades públicas y una privada. Este estudio ha recogido los datos entre los estudiantes de la Universidad de Alicante cuyo campus principal se ubica en el término de San Vicente del Raspeig. Universidad pública de tipo medio con cerca de 30.000 alumnos procedentes en su mayoría de la provincia, incorpora en sus programas de postgrado, máster y doctorado a un significativo porcentaje de alumnos extranjeros procedentes de Hispanoamérica y Europa.

Muestra. Se seleccionó una muestra proporcional según sexo y estudios. Los estudios fueron clasificados en dos categorías: Biosanitarios y Otros. La categoría "biosanitarios" engloba los grados de enfermería, nutrición humana y dietética, biología y óptica, así como los postgrados, máster y doctorados relacionados. La categoría "otros" engloba el resto de grados, postgrados, máster y doctorados ofertados.

La tabla 1 muestra la distribución de los estudiantes según sexo y estudios de la Universidad de Alicante, con un 56,4% de mujeres (15.317) y un 7,0% (1.892) de estudiantes matriculados en estudios clasificados como Biosanitarios. La determinación del tamaño muestral tuvo en cuenta, además de la proporcionalidad, la aplicación de la regresión logística multivariante y, según las estimaciones hechas por Peduzzi²¹, se consideró un mínimo de 115 encuestas en el grupo de estudios Biosanitarios, lo que condujo a un tamaño final de la muestra fuera de un total de 1.742 sujetos.

Como criterio de inclusión se consideró a toda persona matriculada en alguno de los cursos de grado, postgrado, máster o doctorado que ofrece la Universidad de Alicante en su campus de San Vicente del Raspeig en el año 2008. Se excluyeron alumnos de otros campus o de otras universidades así como estudiantes visitantes o de intercambio.

Tabla 1

Distribución por sexo, edad y tipo de estudios de la población y muestra estudiadas.

	Muestra	Población de estudiantes de la Universidad de Alicante en el curso 2008-09
Sexo		
Hombre	725 (41,4% IC95%: 39,1-43,7)	12.013 (43,6%)
Mujer	1.025 (58,6% IC95%: 56,3-60,9)	15.317 (56,4%)
Edad		
21 años o menos	1.031 (59,0% IC95%: 56,7-61,3)	11.104 (40,9%)
22 años o más	717 (41,0% IC95%:38,7-43,3)	16.046 (59,1%)
Estudios		
Biosanitarios	116 (6,6% IC95%: 5,5-7,8)	1.892 (7,0%)
Otros	1.634 (93,4% IC95%: 92,2-94,5)	25.258 (93,0%)

Tabla 2 Porcentajes de respuesta a las preguntas del cuestionario, totales y por sexo, edad y estudios.

Pregunta	Respuesta:	Total	Sexo		Edad		Estudios	
			H ^a	M	<=21 ^a	>=22	Otros ^a	Biosanitarios
P1 La vacunación como medida preventiva para evitar enfermedades le parece:	Buena medida	87,4	83,7	89,9	90,4	83,4	87,3	87,9
	Regular/Poco/Nada	12,6	16,3	10,1	9,6	16,6	12,7	12,1
	OR (IC95%)		1,6	(1,2-2,1)	0,6	(0,4-0,7)	1,0	(0,6-1,8)
P2 El cáncer del cuello de útero es la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres	Verdadero*	40,6	28,7	49,2	39,3	42,8	38,9	64,7
	Falso	59,4	71,3	50,8	60,7	57,2	61,1	35,6
	OR (IC95%)		2,5	(2,0-3,0)	1,3	(1,1-1,6)	2,8	(1,8-4,1)
P3 El 100% de los cánceres de cuello de útero están producidos tras padecer una infección por el virus del papiloma humano	Verdadero*	22,4	16,7	26,5	20,5	25,3	20,1	55,7
	Falso	77,6	83,3	73,5	79,5	74,7	79,9	44,3
	OR (IC95%)		1,8	(1,4-2,3)	1,4	(1,1-1,8)	4,7	(3,2-7,0)
P4 La infección por el virus del papiloma humano se adquiere por transmisión sexual	Verdadero*	47,7	38,7	54,2	46,8	49,2	45,4	81,0
	Falso	52,3	61,3	45,8	53,2	50,8	54,6	19
	OR (IC95%)		1,9	(1,5-2,3)	1,2	(0,9-1,4)	4,9	(3,0-7,8)
P5 La infección por el virus del papiloma humano afecta sólo a mujeres	Falso*	33,6	31,5	35,1	31,9	36,1	31,9	56,9
	Verdadero	66,4	68,5	64,9	68,1	63,9	68,1	43,1
	OR (IC95%)		1,2	(0,9-1,4)	1,2	(0,9-1,5)	2,7	(1,9-4,0)
P6 La infección por el virus del papiloma humano puede no dar síntomas	Verdadero*	21,5	15,5	25,8	19,6	24,3	19,5	50,0
	Falso	78,5	84,5	74,2	80,4	75,7	80,5	50
	OR (IC95%)		1,9	(1,5-2,5)	1,4	(1,1-1,8)	3,9	(2,6-5,7)
P7 La infección por el virus del papiloma humano puede producir verrugas genitales	Verdadero*	28,1	22,0	32,4	24,4	33,2	25,5	64,7
	Falso	71,9	78	67,6	75,6	66,8	74,5	35,3
	OR (IC95%)		1,8	(1,4-2,2)	1,7	(1,3-2,1)	5,1	(3,2-7,0)
P8 ¿Ha oído hablar de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)?	Si	48,0	38,3	54,8	45,1	52,2	46,2	72,4
	No	52,0	61,7	45,2	54,9	47,8	53,8	27,6
	OR (IC95%)		2,0	(1,7-2,5)	1,5	(1,2-1,8)	2,8	(1,9-4,3)
P9 Las autoridades sanitarias recomiendan la vacuna para prevenir la infección por VPH y reducir el número de cánceres de cuello uterino en mujeres	Verdadero*	33,8	23,5	41,1	31,7	36,9	31,9	61,2
	Falso	66,2	76,5	58,9	68,3	63,1	68,1	38,8
	OR (IC95%)		2,3	(1,9-2,9)	1,4	(1,1-1,7)	3,1	(2,1-4,6)
P10 La edad de vacunación recomendada en el calendario son las niñas de 11-14 años	Verdadero*	24,0	14,2	30,9	22,9	25,5	22,2	48,3
	Falso	76,0	85,8	69,1	77,1	74,5	77,8	51,7
	OR (IC95%)		2,7	(2,1-3,5)	1,3	(1,0-1,6)	3,0	(2,0-4,4)
P11 El número de dosis para estar bien inmunizado son...	Tres*	17,3	9,8	22,5	16,1	19,0	15,6	41,4
	Otro número	82,7	90,2	77,5	83,9	81	84,4	58,6
	OR (IC95%)		2,7	(2,0-3,6)	1,4	(1,0-1,8)	3,5	(2,3-5,3)
P12 ¿Se vacunaría contra el virus del papiloma humano?	Si	87,3	79,1	93,0	89,1	84,6	87,5	83,6
	No	12,7	20,9	7,0	10,9	15,4	12,5	16,4
	OR (IC95%)		3,5	(2,6-4,8)	0,8	(0,6-1,0)	0,6	(0,4-1,0)
P13 ¿Vacunaría a su/s hija/s con la vacuna contra el virus del papiloma humano?	Si	94,3	92,5	95,6	95,6	92,4	92,2	94,5
	No	5,7	7,5	4,4	4,4	7,6	7,8	5,5
	OR (IC95%)		1,7	(1,1-2,5)	0,6	(0,4-0,9)	0,7	(0,3-1,3)
P14 ¿Debería vacunarse también a los niños varones contra el VPH?	Si	84,1	80,9	86,4	86,3	81,1	84,4	81,0
	No	15,9	19,1	13,6	13,7	18,9	15,6	19,0
	OR (IC95%)		1,5	(1,1-1,8)	0,7	(0,5-0,9)	0,8	(0,5-1,2)
P15 El precio de las 3 dosis de vacuna para personas no incluidas en el calendario infantil es de alrededor de 400€	Verdadero*	18,7	11,2	24,4	18,9	19,1	17,5	38,8
	Falso	81,3	88,8	75,6	81,1	80,9	82,5	61,2
	OR (IC95%)		2,5	(1,9-3,3)	1,1	(0,9-1,4)	2,7	(1,8-4,1)

* Respuesta correcta. ^acategoría de referencia para el cálculo del OR. Se realiza la pregunta solamente si la respuesta a la pregunta 8 es afirmativa.

Odds Ratios (OR) ajustadas entre cada pregunta para sexo, edad y estudios

Tabla 3 Frecuencia, porcentaje e intervalo de confianza al 95% para las nuevas variables resumen de actitud, aceptabilidad y conocimientos.

AA (Actitud y Aceptabilidad de la vacuna frente al VPH)		
Regular o Mala	489	(28,3% IC95%: 26,2-30,4)
Buena	1.240	(71,7% IC95%: 69,6-73,8)
C1 (Conocimientos sobre la infección por VPH)		
Bajos	1.579	(90,6% IC95%: 89,3-92,0)
Altos	163	(9,4% IC95%: 8,4-10,7)
C2 (Conocimientos sobre la vacuna frente al VPH)		
Bajos	1.432	(82,2% IC95%: 80,4-84,0)
Altos	311	(17,8% IC95%: 16,0-19,6)

Procedimiento. Se efectuó la recogida de datos durante el mes de marzo de 2008. Se realizaron recorridos aleatorios por las entradas de las bibliotecas, aularios y facultades de la universidad así como en las principales estaciones de transporte público que arriban a la misma. Se obtuvo la información mediante entrevista cara a cara de 5 minutos de duración. Se solicitó un consentimiento informado para el uso de los datos con el objetivo principal ya descrito.

Instrumento. Se utilizó un cuestionario sobre conocimientos de la infección por VPH y su vacuna, conocimiento sobre CCU y aceptabilidad de la vacuna frente al VPH. Además de las variables sociodemográficas, edad, sexo y estudios que se cursan, el cuestionario consta de 15 preguntas. El orden de las preguntas, su enunciado exacto y sus posibles respuestas se recogen en la tabla 2. Se crearon 3 nuevas variables resumen: "Conocimiento sobre la infección de VPH" (C1), en función de P8, P9, P10, P11 y P15, "Conocimiento sobre la vacuna contra el VPH" (C2), en función de P4, P5, P6 y P7 y "Actitud y Aceptabilidad" (AA), en función de P1, P12, P13 y P14. Las preguntas que componían cada variable resumen fueron las obtenidas en un análisis factorial exploratorio realizado sobre el cuestionario que detectó 3 factores y 2 preguntas independientes: El primer factor relacionado con la "actitud y aceptabilidad" consta de las preguntas P1, P12, P13 y P14, el segundo factor relacionado con los "conocimientos" de la vacuna frente al VPH consta de las preguntas P8, P9, P10, P11 y P15, y un tercer factor sobre la "infección por VPH" que contiene las preguntas P4, P5, P6 y P7. Las preguntas P2 y P3 sobre el cáncer de cuello de útero resultaron sin comportamiento factorial. Las respuestas a las nuevas variables de conocimiento se codificaron como "conocimientos altos" si se respondía correctamente al 80% o más de las preguntas, asimismo una respuesta afirmativa al 80% o más de las preguntas sobre aceptabilidad se codificó como "aceptabilidad alta" en la nueva variable de "Actitud y Aceptabilidad".

Análisis. Para realizar el análisis descriptivo se calcularon porcentajes y sus intervalos de confianza al 95% de todas las variables recogidas, así como de las nuevas variables resumen, confeccionándose tablas de contingencia según sexo, edad y ti-

po de estudios. Mediante regresión logística multivariante se calcularon odds ratios (OR) ajustadas según sexo, edad y estudios, así como sus intervalos de confianza al 95%, para estimar la asociación entre éstas variables y cada una de las preguntas del cuestionario y las nuevas variables resumen. La bondad de ajuste de los modelos fue evaluada con la prueba Hosmer-Lemeshow.

Para analizar la posible asociación entre la aceptabilidad de la vacuna frente al VPH y los conocimientos y la actitud, se construyeron modelos de regresión logística donde las variables respuesta fueron cada una de las preguntas P12, P13 y P14, y las variables explicativas C1 y C2 sobre conocimientos junto a las preguntas P1, P2 y P3. Además los modelos fueron ajustados por las variables sexo, edad y estudios.

Las variables explicativas fueron introducidas en el modelo logístico mediante pasos sucesivos hacia delante con un criterio de inclusión con significación $p < 0,05$. Todos los cálculos fueron realizados a través del paquete estadístico SPSS en su versión 15.0.

RESULTADOS

La muestra obtenida fue de 1.750 alumnos e incluyó un 58,6% de mujeres y un 6,6% de estudiantes de ciencias biosanitarias, el 59% de los encuestados eran menores de 22 años (tabla 1). La tabla 2 muestra los resultados para cada una de las preguntas del cuestionario y la tabla 3 los resultados globales de las tres nuevas variables. En términos generales se observó que el 87,4% de los encuestados eran favorables a la vacunación como método para prevenir enfermedades, además el 87,3% estaba predispuesto a vacunarse frente al VPH, un 94,3% vacunaría a sus hijas y un 87,3% a sus hijos varones. Sin embargo y paradójicamente, sólo el 48,0% había oído hablar de la vacuna frente al VPH. Las nuevas variables C1 y C2 mostraron un nivel de conocimiento bajo sobre la infección por VPH (C1) en un 90,6% de los encuestados y un 82,2% de conocimientos bajos sobre la vacuna VPH (C2) (tabla 3). La pregunta P2 sobre la mortalidad del CCU fue contestada correctamente por el 40,6% de los encuestados y la pregunta P3 sobre la asociación entre la infección por VPH y el CCU fue respondida correctamente por el 22,4% de los encuestados.

Tomando como referencia a los hombres para el cálculo de las ORs según sexo y ajustadas por edad y estudios, se registraron diferencias significativas entre ambos sexos en 13 de las 15 preguntas realizadas, siempre favorables a las mujeres. En particular, las 5 preguntas referidas a conocimientos sobre la vacuna frente al VPH (P8, P9, P10, P11 y P15), tuvieron todas unas ORs entre 2,0 y 2,7. Las mujeres también registraron ventaja a su favor en las preguntas P4, P6 y P7 referidas al conocimiento sobre la infección de VPH con ORs entre 1,8 y 1,9. La pregunta sobre si la infección por VPH afecta sólo a la mujer (P5) fue respondida correctamente casi en la misma proporción por ambos sexos. En cuanto a la aceptabilidad de la vacuna frente al VPH, con una OR de 3,5, las mujeres afirman querer vacunarse más que los hombres y así mismo se mues-

Tabla 4 Resultados de los modelos de regresión logística para cuantificar la asociación ajustada entre las preguntas de aceptabilidad y el resto.

P12 ¿Se vacunaría frente al virus del papiloma humano?				
VARIABLES	CATEGORÍAS	SIG.	OR	IC95% PARA OR
Sexo*	Hombres		1	
	Mujeres	0,001	3,5	(2,6-4,8)
Edad	=<21			
	>=22	0,508		
Estudios	Otros			
	Biosanitarios	0,118		
P1*	Buena/regular/Mala	1		
	Muy Buena	0,001	4,6	(3,2-6,4)
C1	Bajos			
	Altos	0,291		
C2 *	Bajos		1	
	Altos	0,012	0,6	(0,4-0,9)
P2	Falso			
P3	Verdadero	0,591		
	Falso	0,811		
P13 ¿Vacunaría a su/s hijas con la vacuna frente al virus del papiloma humano?				
VARIABLES	CATEGORÍAS	SIG.	OR	IC95% PARA OR
Sexo	Hombres			
	Mujeres	0,089		
Edad	=<21			
	>=22	0,101		
Estudios	Otros			
	Biosanitarios	0,257		
P1*	Buena/regular/Mala	1		
	Muy Buena	0,001	7,0	(4,5-10,8)
C1	Bajos			
	Altos	0,723		
C2	Bajos			
	Altos	0,254		
P2	Falso			
	Verdadero	0,382		
P3	Falso			
	Verdadero	0,533		
P14 ¿Debería vacunarse también a los niños varones frente al VPH?				
VARIABLES	CATEGORÍAS	SIG.	OR	IC95% PARA OR
Sexo*	Hombres		1	
	Mujeres	0,004	1,5	(1,1-1,9)
Edad	=<21			
	>=22	0,115		
Estudios	Otros			
	Biosanitarios	0,606		
P1*	Buena/regular/Mala	1		
	Muy Buena	0,001	3,1	(2,2-4,3)
C1	Bajos			
	Altos	0,935		
C2	Bajos			
	Altos	0,053		
P2	Falso			
	Verdadero	0,139		
P3*	Falso		1	
	Verdadero	0,001	0,6	(0,4-0,8)

* Variables con significación incluidas en el modelo final.

C1 conocimiento sobre la infección de VPH. C2 conocimiento de la vacuna frente al VPH

tran más predispuestas a vacunar a sus hijos o hijas, con un OR de 1,7 (hijas) y de 1,5 (hijos). La opinión favorable hacia la vacunación como método preventivo es mayor en mujeres (89,9%) que en hombres (83,7%) obteniendo una OR ajustada de 1,6. Las preguntas P2 y P3 referidas al CCU registraron ORs significativas también a favor de las mujeres, con valores de 2,5 y 1,8 respectivamente.

De forma general, se mostró una asociación directa entre "conocimientos" y "edad" en todas las preguntas formuladas (tabla 2). Tomando a los menores de 22 años como grupo de referencia, las ORs calculadas y ajustadas por sexo y estudios para las variables referidas al conocimiento resultaron entre 1,1 y 1,7 a favor de los más mayores y casi siempre de forma significativa.

Respecto a la asociación entre "edad" y la "actitud-aceptabilidad", no se registran diferencias significativas en la intención de recibir la vacuna VPH, pero sí cuando se trata de vacunar a sus hijas o hijos, siendo los de más edad significativamente más evasivos a vacunarlos (ORs de 0,6 y 0,7) y con una menor creencia en la vacunación como un buen método para prevenir enfermedades (OR:0,6).

Los resultados respecto a la variable "estudios" revelan una clara asociación con el nivel de conocimiento en la materia, mostrando que los estudiantes "biosanitarios" conocen más el tema. Tomando a los estudiantes de "otros estudios" como referencia, las ORs ajustadas por sexo y edad mostraron valores significativos entre 2,7 y 5,1. Sin embargo, respecto a la "actitud-aceptabilidad" de la vacuna frente al VPH no existen diferencias significativas en ninguna de las preguntas realizadas según los estudios que se cursan.

En la tabla 4 se recogen las ORs para las preguntas de aceptabilidad de la vacuna P12, P13 y P14 en función las preguntas P1, P2 y P3, las nuevas variables de conocimiento C1 y C2 y ajustando por sexo, edad y estudios según el modelo de regresión logística.

El modelo establece una relación entre la pregunta P12 ¿se vacunaría contra el VPH?, el sexo y la actitud hacia las vacunas como método preventivo, siendo las mujeres con buena predisposición las que obtienen una mayor aceptación de que la vacuna frente al VPH fuera administrada a ellas mismas, con un OR de 3,5 para las mujeres y 4,6 para la buena actitud hacia la vacunación. El modelo también establece asociación con los conocimientos sobre la vacuna frente al VPH (C2), de tal forma que a mayor conocimiento, menor aceptación de la vacuna (OR: 0,6). El resto de variables no se muestran significativas.

Respecto a la pregunta P13 ¿vacunaría a su/s hija/s? sólo la pregunta P1 se le asocia con una OR de 7,0, una buena opinión hacia las vacunas como método preventivo se asocia pues con una mayor aceptabilidad de una futura vacunación para las hijas de los entrevistados. Respectos a los hijos varones (P14) también se presenta esta misma asociación con la pregunta P1, aunque es algo inferior (OR: 3,2). Junto a P1 también se asocia la pregunta P3 so-

bre el conocimiento de la relación entre el CCU y la infección por VPH. El conocimiento de esta relación entre el VPH y el CCU se asocia a una menor aceptabilidad de vacunar en el futuro a los hijos varones frente al VPH (OR: 0,6).

DISCUSIÓN

La aceptabilidad de la vacuna entre los universitarios fue muy alta, tanto la predisposición a ser vacunado como la de vacunar en el futuro a sus hijo/as registraron elevados porcentajes. Esta predisposición estaba acentuada en las mujeres pero decaía con la edad. La opinión sobre la vacunación como buen método preventivo también fue alta. En contrapartida, los conocimientos sobre la infección por VPH, la vacuna frente al VPH y el CCU, fueron bastante bajos. Los conocimientos estuvieron fuertemente relacionados con el tipo de estudios, ya que los estudiantes de carreras biosanitarias obtuvieron ORs altos en todas las preguntas de conocimiento; con el sexo, debido a que las mujeres mostraron mayores conocimientos que los hombres; y, por último, con la edad, siendo los mayores los que más conocimientos mostraron.

La actitud favorable hacia la vacunación como método para prevenir enfermedades es la variable que más se asocia con la aceptabilidad de la vacuna frente al VPH. Lo hace, además, de una forma directa, ya que en todas las preguntas sobre aceptabilidad se obtienen unas ORs significativas y elevadas entre 3,1 y 7,0 por lo que la confianza en las vacunas como método preventivo resulta esencial para entender la aceptación de una vacuna como la del VPH.

El modelo construido demuestra que existe mayor sensibilidad hacia los posibles beneficios de la vacuna por parte de las mujeres ya que presentan una mayor predisposición a vacunarse o vacunar en el futuro a sus hijo/as.

El conocimiento básico sobre la infección por VPH, la vacuna VPH y el CCU tratado en este cuestionario se asoció de forma inversa. En concreto la pregunta P3 sobre la relación entre el VPH y el CCU se asocia con la intención de vacunar a los hijos varones, y la componente C2 que resume los conocimientos sobre la vacuna frente al VPH se asocia con la predisposición a vacunarse, en ambos casos con una OR de 0,6. Por lo que se puede asegurar que un mayor conocimiento sea seguido de una mayor intención de vacunarse como muchas veces se presupone. La componente C1 que recoge el conocimiento básico sobre la infección por VPH no se asoció con la aceptabilidad de la vacuna VPH en ninguna de las preguntas que la componen, al igual que la pregunta P2 sobre el alcance de la mortalidad por CCU.

Hay varios estudios enfocados hacia estudiantes universitarios, algunos orientados solo a los que cursan estudios de ciencias de la salud o bien centrados en estudiantes de uno u otro sexo. Para establecer las posibles concordancias con otros trabajos similares se han tenido en cuenta las limitaciones derivadas de la diferente composición del alumnado en otras universidades que puede explicar resultados contrapuestos, especialmente en el apartado de conocimientos. El estudio se

llevó a cabo durante la primavera de 2008, coincidiendo con la puesta en marcha en España de la vacunación sistemática contra VPH a la primera cohorte de niñas adolescentes, en la Comunidad Valenciana ésta no dio comienzo hasta el otoño de 2008. Estudios realizados en poblaciones similares previos a la implantación de la vacuna muestran conocimientos escasos sobre la infección por VPH y el CCU²²⁻²⁵, en estudios posteriores se observan diferencias. Un estudio realizado en Turquía reflejaba escasos conocimientos de los estudiantes²⁶ frente a otro realizado en Alemania con mejor nivel²⁷. Los altos conocimientos que poseen los estudiantes universitarios portugueses²⁸ de un centro con un 65% de estudiantes en carreras biosanitarias son comparables a los resultados obtenidos en este trabajo para los estudiantes biosanitarios. Asimismo la asociación encontrada entre los conocimientos y el sexo, a favor de las mujeres, es similar a la obtenida en otros estudios^{23-25, 27-29}.

La predisposición a vacunarse estimada en este estudio ha sido muy buena, en línea y con porcentajes parecidos a otros estudios^{24,25,29}, frente a un estudio que atribuía la baja predisposición a la falta de información y a los medios de comunicación²⁶.

La influencia de los conocimientos sobre la aceptación de la vacuna VPH es limitada, resultando mejores predictores la actitud hacia la vacunación como método preventivo y el sexo, resultados también recogidos parcialmente en otros estudios revisados²³⁻²⁸. Sobre la buena opinión hacia la vacunación como método preventivo solo un estudio²³ concuerda como este que puede ser predictor de la aceptabilidad de la vacuna VPH.

Una posible limitación de este estudio es que la muestra obtenida se ajusta a la población universitaria en las variables sexo y estudios, pero no así en la variable edad. Un hecho imputable a que el muestreo se realizó entre los alumnos presentes en los centros universitarios, no entrevistándose a los que no asisten a clase, que suelen ser alumnos más mayores que compatibilizan estudios y vida laboral o familiar. Esta situación que podría sesgar de alguna forma los resultados, lo haría en todo caso acentuándolos en el sentido de mayores conocimientos y mayor reactividad a vacunarse. No se ha estudiado la variable estado civil. Sin embargo, este estudio tiene sus fortalezas, la encuesta está correctamente validada, algo infrecuente en muchos estudios sobre aceptabilidad de la vacuna VPH³⁰ y cuenta además con un tamaño muestral importante que minimiza la variabilidad de los estimadores calculados.

Puede concluirse que durante los inicios de la implantación de la vacuna VPH las expectativas que generaba en términos de aceptabilidad eran altas. Entre la población universitaria los conocimientos sobre la infección por VPH, la vacuna VPH y el CCU guardan relación con los estudios que se están cursando, con el sexo y con la edad. La aceptabilidad de la vacuna VPH está más asociada con la opinión favorable hacia las vacunas como método preventivo y con el sexo que con los conocimientos. Conocimientos y aceptabilidad se relacionan en sentido inverso, a mayores conocimientos menor aceptabilidad. Aumentar la confianza que los ciudadanos depositan en las vacunas como método preventivo, puede ayudar al in-

crecimiento de la predisposición a vacunarse frente al VPH y presumiblemente a futuras vacunas. Investigar sobre los factores que condicionan esa confianza podría ayudar a los gestores de salud en la planificación de acciones encaminadas a mejorar las coberturas vacunales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Nolte E, McKee M. Does health care save lives? Avoidable mortality revisited. London: The Nuffield Trust; 2004.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Makwe CC, Anorlu RI, Odeyemi KA. Human papillomavirus (HPV) infection and vaccines: knowledge, attitude and perception among female students at the University of Lagos, Lagos, Nigeria. *J Epidemiol Glob Health* 2012; 2:199-206.
- Munoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373:1949-1957.
- National Cancer Institute (NCI). HPV and Cancer. 2012. [Consultado el 20/01/2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV>,
- Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 2006 Suppl:40470.
- European Medicines Agency (EMA). EPAR - Procedural steps taken before authorization. 2006. [Consultado el 21/01/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_before_authorisation/human/000703/WC500021141.pdf,
- National Institute of Statistics (INE). Deaths by Cause of Death 2010. 2011. [Consultado el 3/02/2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2010/l0/&file=01004.px&type=pcaxis&tL=0> ,
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan project. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. [Consultado el 12/01/2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>,
- Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazan R, Ibanez J, Ederra M, et al. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 3:iii43-51.
- Limia A, Pachon I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain. *Euro Surveill* 2011; 16:19873.
- Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine* 2012; 30:3546-56.
- Brewer NT, Fazekas KI. Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review. *Prev Med* 2007; 45:107-114.
- Chan ZC, Chan TS, Ng KK, Wong ML. A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination. *Public Health Nurs* 2012; 29:481-9.
- Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine* 2013; 31:1673-9.
- Liddon N, Hood J, Wynn BA, Markowitz LE. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. *J Adolesc Health* 2010; 46:113-23.
- Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Leocmach Y, Regnier V, Jacquard AC, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination: perception and practice among French general practitioners in the year since licensing. *Vaccine* 2011; 29:5322-8.
- Mazzadi A, Paolino M, Arrossi S. HPV vaccine acceptability and knowledge among gynecologists in Argentina. *Salud Publica Mex* 2012; 54:515-22.
- Ugwu EO, Obi SN, Ezechukwu PC, Okafor II, Ugwu AO. Acceptability of human papilloma virus vaccine and cervical cancer screening among female health-care workers in Enugu, South-east Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2013; 16:249-252.
- National Institute of Statistics (INE). 2010 Revision of the Municipal Register. National, region and province data. 2011. [Consultado el 3/02/2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e245/p04/a2010/l0/&file=0ccea001.px&type=pcaxis&tL=0> ,
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1373-9.
- Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. *AMA Expert Panel on External Genital Warts. Clin Infect Dis* 1998; 27:796-806.
- Yacobi E, Tennant C, Ferrante J, Pal N, Roetzheim R. University students' knowledge and awareness of HPV. *Prev Med* 1999 ;28:535-41.
- Lenselink CH, Schmeink CE, Melchers WJ, Massuger LF, Hendriks JC, van Hamont D, et al. Young adults and acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Public Health* 2008; 122:1295-301.
- Jones M, Cook R. Intent to receive an HPV vaccine among university men and women and implications for vaccine administration. *J Am Coll Health* 2008; 57:23-32.
- Durusoy R, Yamazhan M, Tasbakan MI, Ergin I, Aysin M, Pullukcu H, et al. HPV vaccine awareness and willingness of first-year students entering university in Western Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11:1695-701.
- Blodt S, Holmberg C, Muller-Nordhorn J, Rieckmann N. Human

Papillomavirus awareness, knowledge and vaccine acceptance: a survey among 18-25 year old male and female vocational school students in Berlin, Germany. *Eur J Public Health* 2012; 22:808-13.

28. Medeiros R, Ramada D. Knowledge differences between male and female university students about human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: Implications for health strategies and vaccination. *Vaccine* 2010; 29:153-60.
29. Bohner CW, Howe SR, Bernstein DI, Rosenthal SL. Viral sexually transmitted disease vaccine acceptability among college students. *Sex Transm Dis* 2003; 30:774-8.
30. Allen JD, Coronado GD, Williams RS, Glenn B, Escoffery C, Fernandez M, et al. A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. *Vaccine* 2010; 28:4027-37.

Olga Ochoa-Gondar¹
Frederic Gómez-Bertomeu²
Angel Vila-Córcoles¹
Xavier Raga³
Carlos Aguirre¹
Jesús Utrera¹
Cinta de Diego¹
Jorge A. Guzmán²
Enric Figuerola²
Grupo de Estudio EPIVAC

Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2006-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica

¹Servicio de Atención Primaria Camp de Tarragona. Institut Català de la Salut. Tarragona.

²Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.

³Hospital Santa Tecla. Tarragona.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones neumocócicas representan un importante problema de salud. El presente estudio analizó la distribución de los distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la región de Tarragona durante 2006-2009.

Métodos. Se evaluaron 237 cepas, de las cuales 203 (85,7%) correspondían a hemocultivos, 14 (5,9%) a líquido pleural, 13 (5,5%) a líquido cefalorraquídeo y 7 (3%) a otros fluidos/tejidos. Cuarenta y siete muestras (19,8%) pertenecían a niños ≤14 años, 94 (39,7%) a personas 15-64 años y 96 (40,5%) a personas ≥65 años.

Resultados. Siete serotipos (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14 y 19A) supusieron casi dos tercios (63,3%) del total de serotipos identificados en pacientes de cualquier edad. El serotipo 1 fue el más común entre los niños (44,7%) y personas 15-64 años (21,3%), mientras que el serotipo 19A fue el más común entre las personas ≥65 años (12,5%). Entre la población general, la cobertura de serotipos para las distintas vacunas antineumocócicas polisacárida (VNP) y conjugadas (VNC) fue del 17,3% para la VNC7, del 49,8% para la VNC10, del 73% para la VNC13 y del 80,2% para la VNP23 ($p<0.001$). Entre los niños, las coberturas serotípicas fueron del 23,4% para la VNC7, del 72,3% para la VNC10 y del 83% para la VNC13. Entre las personas >65 años, la cobertura serotípica fue del 62,5% para la VNC13 y del 68,8% para la VNP23.

Conclusión. Una considerable proporción de los casos de ENI en nuestra población no estarían cubiertos por ninguna de las actuales vacunas.

Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006-2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations

ABSTRACT

Background. Pneumococcal infections remain a major health problem worldwide. This study analysed the distribution of distinct *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive pneumococcal disease (IPD) among all-age population in the region of Tarragona (Spain) throughout 2006-2009.

Methods. An amount of 237 strains were evaluated, of which 203 (85.7%) were isolated from blood cultures, 14 (5.9%) from pleural fluids, 13 (5.5%) from CSF samples and 7 (3%) from other sterile sites. Forty-seven cases (19.8%) were children ≤14 years, 94 (39.7%) were patients 15-64 years and 96 (40.5%) were patients ≥65 years.

Results. Seven serotypes (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14 and 19A) caused almost two thirds (63.3%) of cases among all-age patients. Serotype 1 was the most common serotype among children (44.7%) and among people 15-64 years (21.3%), whereas serotype 19A was the most common among people ≥65 years (12.5%). Among all-age population, serotype-vaccine coverage for the distinct pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) and conjugate vaccines (PCVs) were 17.3% for the PCV7, 49.8% for the PCV10, 73% for the PCV13 and 80.2% for the PPV23 ($p<0.001$). Among children, vaccine-serotype coverage was 23.4% for the PCV7, 72.3% for the PCV10 and 83% for the PCV13. Among people ≥65 years, vaccine-serotype coverage was 62.5% for the PCV13 and 68.8% for the PPV23.

Conclusion. A considerable proportion of IPD cases among our population would not be covered by the current pneumococcal vaccines.

Correspondencia:
Olga Ochoa Gondar
Servicio de Atención Primaria Camp de Tarragona. ICS.
Rambla Nova 124, D, 1ªA. 43001. Tarragona.
Tfno.: 977254021.
E-mail: oochoa.tarte.ics@gencat.cat

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* son un importante problema de salud en todo el mundo. La enfermedad neumocócica puede abordarse desde dos frentes: inmunización activa y antibioterapia específica. La antibioterapia específica no ha logrado ser totalmente satisfactoria porque no se ha conseguido disminuir la mortalidad en los 3 primeros días de enfermedad, y además el porcentaje de neumococos resistentes a antibióticos de uso habitual ha aumentado en los últimos años¹.

En cuanto a la vacunación, la existencia de más de 90 distintos serotipos de *S. pneumoniae* ha complicado mucho la obtención de una vacuna plenamente eficaz². Hasta la pasada década, solo se disponía de una vacuna neumocócica polisacárida tricosavalente (VNP23) para su uso en la práctica clínica, siendo esta vacuna recomendada para los adultos de edad avanzada y/o alto riesgo³.

Puesto que la VNP23 no es inmunógena en niños pequeños (grupo de alto riesgo para la infección neumocócica), en el año 2000 se comercializó en USA una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) para uso infantil⁴. La VNC7 (que cubría el 90% de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en los niños americanos cuando la vacuna fue desarrollada) proporcionó inicialmente excelentes resultados, observándose importantes reducciones en la incidencia de infecciones causadas por serotipos vacunales no sólo entre los niños vacunados sino también, mediante un efecto indirecto por inmunidad de grupo, entre la población no vacunada^{5,6}. Posteriormente se observó un fenómeno de reemplazo de serotipos, con aparición de algunos serotipos emergentes^{7,8}, y dos nuevas vacunas conjugadas incorporando progresivamente más serotipos (VNC10 y VNC13) fueron comercializadas en 2009 y 2010, respectivamente, para reemplazar a la "vieja" VNC7 en la inmunización infantil^{9,10}. Más recientemente, considerando buenos datos de inmunogenicidad observados en adultos, la nueva VNC13 fue también aprobada en 2012 para su uso en adultos de alto riesgo¹¹.

En España, diferentes estudios realizados durante la pasada década reportaron también cambios en la incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI tanto entre los niños como entre los adultos¹²⁻¹⁶. En la actualidad dada la probable aparición de efectos similares a los observados tras la introducción de la pionera VNC7, con la finalidad de monitorizar y comparar la evolución de los datos de incidencia y distribución de serotipos en los próximos años, es importante disponer de datos fiables y válidos sobre la epidemiología de las infecciones neumocócicas en la etapa previa a la introducción de las nuevas vacunas conjugadas. De hecho un reciente estudio evaluando la prevalencia de serotipos causantes de ENI en adultos de seis países ha reportado un incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23 en los últimos años¹⁷ y similar tendencia ha sido también reportada en nuestro país¹⁸.

El presente estudio tiene como objetivo describir la inci-

dencia y distribución de serotipos causantes de ENI en la población general del área de Tarragona durante el cuatrienio 2006-2009 (periodo inmediatamente anterior a la introducción de las nuevas vacunas conjugadas), así como la cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones vacunales.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio clínico epidemiológico de base poblacional que incluyó todos los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) ocurridos durante 2006-2009 entre la población de cualquier edad asignada a alguna de las 19 Áreas Básicas de Salud (ABS) emplazadas en la región de Tarragona (comarcas del Tarragonès, Alt Camp y Baix Penedès), con una población total de 337.289 habitantes al inicio del estudio¹⁹.

El área de estudio incluye dos hospitales públicos/concertados de referencia (Hospital Universitario Joan XXIII y Hospital Santa Tecla) que cuentan con sendos servicios de Laboratorio y Microbiología que realizan las analíticas y cultivos tanto de los pacientes hospitalizados como ambulatorios correspondientes a las 19 ABS de las tres comarcas de estudio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del Institut Català de la Salut (CEIC IDIAP Jordi Gol P13/76) y fue realizado conforme a los principios generales para estudios observacionales fijados por la institución.

Se consideraron como casos todos aquellos episodios de ENI (cuadros infecciosos en los que se identificó al *S. pneumoniae* como agente causal tras su aislamiento de la sangre o de un líquido corporal normalmente estéril como, p.ej. peritoneal, pleural, cefalorraquídeo o sinovial) ocurridos desde 01/01/2006 a 31/12/2009 en personas de cualquier edad residentes en el área de estudio.

Los códigos diagnósticos CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión) del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias/urgencias de los dos hospitales de referencia fueron utilizados para identificar inicialmente la ocurrencia de posibles casos de infección neumocócica (códigos 038.2, 041.2, 320.1, 481, 510.9, 567.1 y 711.0). Adicionalmente, los registros específicos de Microbiología de los dos laboratorios de referencia del ámbito del estudio fueron también revisados para identificar posibles casos de ENI no detectados en los diagnósticos de altas hospitalarias/urgencias. Todos los presuntos casos de ENI inicialmente identificados fueron posteriormente validados mediante revisión de la historia clínica (por parte de dos investigadores médicos que confirmaron el diagnóstico clínico y microbiológico y clasificaron los casos en función de la forma de presentación clínica de la ENI).

La identificación y aislamiento de *S. pneumoniae* fue realizada mediante técnicas microbiológicas estándar en los dos laboratorios de referencia del área de estudio. Las cepas fueron enviadas para serotipaje al Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid) donde fueron serotipadas mediante reacción de Quellung²⁰.

Síndrome clínico	Grupo edad			p
	≤14 años	15-64 años	≥65 años	
	N=47 n (%)	N=94 n (%)	N=96 n (%)	
Neumonía bacteriémica	13 (27,7)	38 (40,4)	45 (46,9)	0,089
Empiema	5 (10,6)	6 (6,4)	3 (3,1)	0,195
Meningitis	2 (4,3)	5 (5,3)	6 (6,3)	0,882
Sepsis	0 (0)	3 (3,2)	8 (8,3)	0,058
Bacteriemia no focal	27 (57,4)	38 (40,4)	32 (33,3)	0,021
Otros síndromes ^a	0 (0)	4 (4,3)	2 (2,1)	0,296

^a En población de 15-64 años incluye un caso de peritonitis, una artritis, una pielonefritis y un absceso muscular. En población ≥65 años incluye un caso de peritonitis y una artritis.

Grupo de edad	Serotipos (nº casos) ^a
≤14 años (n=47)	1 (21), 7F (2), 9N, 14 (8), 12F (2), 15C (2), 18C, 19A (5), 19F, 22/22F, 23F, 34, 35B.
15-64 años (n=94)	1 (20), 3(8), 4(3), 5 (5), 6A (5), 6B (3), 7F (12), 8 (5), 9N, 9V (4), 12F (4), 14(3), 15B, 16/16F (2), 18C, 19A (8), 19F, 21, 23A, 23B (2), 23F, 25, 31, 33F.
≥65 años (n=96)	1 (4), 3 (9), 5 (2), 6A (8), 6B (3), 7F (11), 8 (2), 9N (4), 9V (2), 10A, 10B, 11/11F (2), 12F (2), 14 (6), 15A, 16/16F (3), 17F, 19A (12), 19F (3), 22F, 23A (2), 23B (3), 24F (2), 31 (3), 33F, 35F, 37, 38 (5).

^aEl número entre paréntesis indica el número de casos en los que un serotipo específico fue identificado en cada grupo de edad.

Se calculó la prevalencia de infecciones causadas por serotipos incluidos en la VNC7 (tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), en la VNC10 (tipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), en la VNC13 (tipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) y en la VNP23 (tipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). Chi cuadrado y test exacto de Fisher fueron usados en la comparación de proporciones, considerándose diferencias significativas si $p < 0.05$ (bilateral).

RESULTADOS

Características de los casos y origen de las muestras.

Se observaron un total de 286 episodios de ENI entre la población del área de estudio, de los que 191 (66,8%) ocurrieron en varones y 95 (33,2%) en mujeres. Se identificó el serotipo responsable en 237 casos, de los que 47 (19,8%) correspondieron a niños de 0-14 años, 94 (39,6%) a personas de 15-64 años y 96 (40,5%) a personas ≥65 años. De las 237 cepas serotipadas, 203 (85,7%) procedían de hemocultivos, 14 (5,9%) de líquido pleural, 13 (5,4%) de líquido cefalorraquídeo y 7 (2,9%)

de otros fluidos/tejidos (dos líquidos articulares, dos líquidos peritoneales, una muestra de orina, una muestra procedente de un absceso muscular y una biopsia pulmonar).

Con respecto al tipo de presentación clínica de la ENI, 97 (40,9%) de los 237 casos se presentaron como bacteriemias primarias (no focales), 96 (40,5%) como neumonías bacteriémicas, 14 (5,9%) como neumonías con derrame pleural/empiema, 13 (5,5%) como meningitis, 11 (4,6%) como sepsis y 6 (2,5%) como otros síndromes clínicos (dos artritis, dos peritonitis, una pielonefritis y un absceso muscular). La tabla 1 muestra la distribución de los 237 casos serotipados en función del estrato etario y la forma de presentación clínica de la ENI.

Distribución de serotipos y coberturas para las distintas formulaciones vacunales. Globalmente, considerando la población de cualquier edad, los serotipos identificados fueron: serotipo 1 en 45 casos (19%); 7F y 19A en 25 casos (10,5%) cada uno; serotipos 3 y 14 en 17 casos (7,2%) cada uno; 6A en 13 casos (5,5%); 12F en ocho casos (3,4%); serotipos 5 y 8 en siete casos (3%) cada uno; serotipos 6B, 9N y 9V en seis casos (2,5%) cada uno; serotipos 16F, 19F,

23B y 38 en cinco casos (2,1%) cada uno; serotipo 31 en cuatro casos (1,7%); serotipos 4 y 23A en tres casos (1,3%) cada uno; serotipos 11A, 15C, 18C, 22F, 23F, 24F y

33F en dos casos (0,8%) cada uno; serotipos 10A, 10B, 15A, 15B, 17F, 21, 25, 34, 35B, 35F y 37 en un caso (0,4%) cada uno.

La tabla 2 muestra la distribución de los 237 serotipos identificados en los tres estratos etarios analizados. En la población pediátrica predominó largamente el serotipo 1 con 21 casos (44,7%), seguido de los serotipos 14 con ocho casos (17%) y 19A con cinco casos (10,6%). Entre las personas de 15-64 años el serotipo más frecuente fue también el serotipo 1 con veinte casos (21,3%), seguido del serotipo 7F en doce casos (12,8%) y de los serotipos 3 y 19A con ocho casos (8,5%) cada uno. En la población ≥65 años el serotipo más común fue el 19A con doce casos (12,5%), seguido del 7F con once casos (11,5%), el serotipo 3 con nueve casos (9,4%), el 6A con ocho casos (8,3%) y el serotipo 14 con seis casos (6,3%).

Considerando toda la población, 41 (17,3%) de los casos estuvieron causados por serotipos incluidos en la VNC7, 118 (49,8%) fueron serotipos incluidos en la VNC10, 173 (73,0%) en la VNC13 y 190 (80,2%) en la VNP23. La tabla 3 muestra la cobertura serotípica observada para cada una de las diferentes formulaciones de vacuna antineumocócica, de forma discrimi-

Tabla 3 Distribución de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva según serotipos incluidos en las distintas formulaciones vacunales.

Serotipos	Grupo edad			p	Total N=237 n (%)
	≤14 años N=47	15-64 años N=94	≥65 años N=96		
	n (%)	n (%)	n (%)		
VNC7	11 (23,4)	16 (17,0)	14 (14,6)	0,422	41 (17,3)
VNC10	34 (72,3)	53 (56,4)	31 (32,3)	<0,001	118 (49,8)
VNC13	39 (83,0)	74 (78,7)	60 (62,5)	0,009	173 (73,0)
VNP23	43 (91,5)	81 (86,2)	66 (68,8)	0,001	190 (80,2)
No VNC13	8 (17,0)	20 (21,3)	36 (37,5)	0,009	64 (27,0)
No VNP23	4 (8,5)	13 (13,8)	30 (31,2)	0,001	47 (19,8)
No VNC13 y no VNP23	4 (8,5)	8 (8,5)	22 (22,9)	<0,001	34 (14,3)

Nota: VNC, vacuna neumocócica conjugada; VNP, vacuna neumocócica polisacárida.

nada para cada uno de los tres estratos de edad.

Entre los niños sólo un 23,4% de las ENI fueron causadas por alguno de los serotipos contenidos en la VNC7, mientras que la cobertura serotípica fue del 72,3% para la VNC10 y del 83% para la VNC13 (incremento atribuible exclusivamente a la presencia del serotipo 19A puesto que en nuestro estudio no se observó ningún caso de ENI infantil causado por los serotipos 3 y/o 6A).

Entre los adultos, la cobertura de serotipos ascendió a un 78,7% para la VNC13 y un 86,2% para la VNP23 en el grupo etario de 15-64 años, mientras que fue de un 62,5% para la VNC13 y un 68,8% para la VNP23 en el subgrupo de 65 o más años.

DISCUSION

El presente estudio analizó la incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en tres comarcas de Tarragona durante 2006-2009, periodo que abarca los últimos años en los que la vacuna infantil VNC7 estuvo comercializada e incluye el cuatrienio inmediatamente anterior a la introducción de las nuevas VNC10 y VNC13 (introducidas en enero y junio 2010, respectivamente)^{9,10}.

En nuestro estudio, siete serotipos (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14 y 19A) representaron casi dos tercios (63,3%) del total de serotipos identificados en pacientes de cualquier edad. A destacar que cinco de ellos (1, 3, 6A, 7F y 19A) no se encontraban incluidos en la formulación de la VNC7 (única vacuna conjugada comercializada entre 2001 y 2009), que tres de ellos (3, 6A y 19A) tampoco están incluidos en la VNC10, que la VNC13 contiene los siete serotipos mencionados, y que la VNP23 sólo contiene seis de ellos (puesto que no incluye el serotipo 6A).

Tres serotipos (1,7F y 19A) aparecen como los más prevalentes, sumando casi el 40% del total de serotipos identifi-

cados en nuestra población. Entre los niños el serotipo más frecuente fue el 1, seguido del 19A. Entre las personas ≥65 años el serotipo más prevalente fue el 19A seguido del 7F. Estos tres serotipos (ninguno de ellos incluidos en la inicial VNC7) han sido también reportados en otros estudios como serotipos emergentes tras la introducción de la VNC7^{12-16,20,21}.

El incremento en la incidencia de serotipos no incluidos en la VNC7 durante la pasada década es generalmente atribuido al uso de la vacuna, aunque debe reconocerse que podría ser un fenómeno multifactorial²². Durante esos años, en general se ha observado un descenso en la incidencia de sepsis y meningitis neumocócicas pero distintos estudios han reportado un aumento de casos de neumonía y empiema (principalmente por los serotipos 1 y 19A)^{13,23}. El serotipo 19A se ha reportado también asociado con la presencia de resistencia o sensibilidad reducida a múltiples antibióticos^{12,24}. De acuerdo con dos estudios previos realizados por nuestro grupo^{14,15}, este serotipo causó sólo el 3,9% de todos los casos de ENI en nuestra área durante 2002-2005 (11% en los niños y 2% en los adultos).

Resaltamos la baja proporción de casos de ENI causados por VNC7 serotipos, tanto entre los niños como en los adultos, lo cual sugiere que la introducción de la VNC7 en nuestro ámbito como vacunación infantil rutinaria, pese a alcanzarse sólo coberturas intermedias al no estar financiada públicamente²⁵, tuvo un impacto directo reduciendo la incidencia de ENI por serotipos vacunales entre los niños y, tal como se ha descrito también previamente⁶, un efecto indirecto (vía inmunidad de grupo) reduciendo la circulación de los serotipos vacunales también entre los adultos.

En relación al serotipo 6A (incluido en la VNC13 pero no en la VNP23), que representó el 5,5% del total de serotipos identificados en nuestro estudio (8,3% en población ≥65 años), debemos señalar que algunos de los casos atribuidos a ese serotipo podrían en realidad ser debidos al recientemente descubierto serotipo 6C (indistinguible por entonces del 6A mediante la clásica reacción de Quellung)²⁶.

Resaltamos la considerable proporción de casos totales de ENI causados por serotipos no incluidos en ninguna vacuna, proporción que ascendió a una cuarta parte de los casos en el grupo de personas ≥65 años (principal subgrupo diana de la vacunación en adultos). Entre estos serotipos no vacunales, destacamos la relativamente alta frecuencia de los serotipos 16F, 23B y 38 (con cinco casos cada uno en nuestro estudio). Estos serotipos, juntamente con el 6C y/o otros que pudieran emerger, deberían ser especialmente monitorizados y considerados en el desarrollo de posibles futuras vacunas.

Los estudios españoles sobre la incidencia de enfermedad neumocócica tras la introducción de la vacunación antineumocócica en nuestro país han reportado resultados dispares^{12-15, 20, 27-34}. En un estudio del Laboratorio de Referencia

de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III evaluando la tendencia de la ENI a lo largo del tiempo en nuestro país, Fenoll et al reportaron una disminución en la incidencia de ENI por serotipos de la VNC7 entre 1996-2006, mientras que la incidencia de serotipos no incluidos en la VNC7 aumentó, por lo que no hubo un patrón claro en la incidencia global de ENI considerando todos los serotipos²⁰.

En un estudio que incluyó 609 casos de ENI diagnosticados durante 2009 en niños y adultos de Barcelona²⁹, se reportó que sólo un 12,3% de los casos fueron causados por VNC7 serotipos, mientras que la cobertura serotípica ascendió a un 51% para la VNC10, un 71,7% para la VNC13 y un 82,6% para la VNP23 (datos esencialmente similares a los observados en el presente estudio). En el estudio barcelonés, el serotipo 1 fue también el más frecuente (22,5%), seguido de los serotipos 7F (12,5%) y 19A (11,2%), lo cual concuerda también con lo observado en el presente estudio.

Si consideramos las vacunas conjugadas de segunda generación, la potencial cobertura serotípica de la VNC10 está muy limitada por la no inclusión de algunos serotipos (especialmente el 19A, aunque también en menor medida el 3 y el 6A) que son una importante causa de ENI en todos los rangos de edad. Entre los adultos de nuestro estudio, destacamos que la VNC13 (pese a contener diez serotipos menos que la VNP23) tuvo una cobertura de serotipos muy cercana a la de la VNP23 (78,7% vs 86,2% en población 15-64 años; 62,5% vs 68,8% en población ≥ 65 años) justo antes de su comercialización. Señalamos, no obstante, que estas coberturas serotípicas podrían estar cambiando en la actualidad. De hecho, en personas ≥ 65 años, se ha reportado un incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23 en los primeros años tras la comercialización de la VNC13^{17,18}.

Como fortalezas del presente estudio señalamos su diseño de base poblacional y que todos los casos incluidos fueron validados mediante revisión de los datos microbiológicos y de la historia clínica. Como principal limitación, el estudio estuvo realizado en un área geográfica relativamente pequeña, lo cual limita la generalización de los resultados. Es posible también que algunos casos de ENI fuesen perdidos inicialmente si no fueron codificados al alta en el CMBD, pero este posible problema fue minimizado considerando que, además de los códigos CIE-9 de las altas hospitalarias/urgencias, se revisaron adicionalmente los registros específicos de microbiología de los laboratorios de referencia del área de estudio.

Se concluye que, en el cuatrienio previo a su comercialización, las nuevas vacunas conjugadas VNC10 y VNC13 tenían una aceptable cobertura serotípica para prevenir los casos de ENI en la población infantil. Señalamos, no obstante, la limitada cobertura de la VNC10 considerando que no incluye tres serotipos frecuentes (especialmente el serotipo 19A, que en nuestro estudio ocasionó más del 10% de los casos en los niños). En la población adulta, la VNC13 tuvo una cobertura de serotipos muy cercana a la observada para la VNP23, lo cual sugiere que esta vacuna podría ser actualmente una aceptable opción para ser usada en todos los grupos de edad (comple-

mentada con la VNP23 en grupos de especial riesgo y siempre que no se produzca un fuerte fenómeno de reemplazo de serotipos en los próximos años). Resaltamos, no obstante, que una considerable proporción de casos de ENI en niños y adultos no estarían cubiertos por las actuales vacunas, lo cual subraya la necesidad de desarrollar vacunas de nueva tecnología que puedan ofrecer protección total frente al neumococo³⁵, independientemente del serotipo o polisacárido capsular.

CONTRIBUCIONES

O. Ochoa-Gondar, F. Gómez-Bertomeu y A. Vila-Córcoles escribieron y editaron el manuscrito; F. Gómez-Bertomeu, X. Raga, C. Aguirre, J. Utrera, C. de Diego, J.A. Guzmán y E. Figuerola obtuvieron y revisaron los datos; O. Ochoa-Gondar realizó el análisis estadístico; A. Vila-Córcoles coordinó el estudio. Los dos primeros autores contribuyeron de forma similar en este artículo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal de los laboratorios de microbiología de los Hospitales Joan XXIII y Santa Tecla de Tarragona su trabajo en la identificación de los casos. Así mismo agradecen al personal de Laboratorio de Referencia de Neumococos (Majadahonda, Madrid) que realizó el serotipaje de las muestras.

REFERENCIAS

1. Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 217-25.
2. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83-93.
3. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003; 529-88.
4. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. The Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
5. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893-7.
7. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of

- 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007; 297:1784-92.
8. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008; 46:174-82.
 9. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Paediatr Drugs* 2009;11:349-57.
 10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Recommendations* 2010; Reports 59(RR11), 1-18.
 11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent vaccine for adults with immunocompromising conditions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 6: 816-9.
 12. Tarragó D, Aguilar L, García R, Gimenez MJ, Granizo JJ, Fenoll A. Evolution of clonal and susceptibility profiles of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* among invasive isolates from children in Spain, 1990 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2297-302.
 13. González Martínez F, Saavedra Lozano J, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MM, Rodríguez Fernández R, González Sánchez M et al. Increase in the incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 19A prior to the implementation of the expanded pneumococcal vaccines. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79:288-92.
 14. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzman-Avalos A, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X et al. Incidence of pneumococcal infections among children under 15 years in southern Catalonia throughout the heptavalent conjugate vaccine era, 2002-2009. *Infection* 2013; 41: 439-46.
 15. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A. Incidence of invasive pneumococcal disease among elderly people in Southern Catalonia, Spain, 2002-2009: an increase in serotypes not contained in the heptavalent conjugate vaccine. *J Infect* 2011; 63:434-40.
 16. Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. *PLoS One* 2012; 7:e43619.
 17. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 854-64.
 18. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014; 32: 2553-62.
 19. IDESCAT. Web de l'estadística oficial de Catalunya. Disponible en: <http://www.idescat.cat>. Consultado 20 enero de 2014.
 20. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1012-20.
 21. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Adult invasive pneumococcal disease between 2003 and 2006 in North-Rhine Westphalia, Germany: serotype distribution before recommendation for general pneumococcal conjugate vaccination for children <2 years of age. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1008-12.
 22. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 329-37.
 23. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1390-7.
 24. Muñoz-Almagro C, Esteva C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multi-drug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect* 2009; 59 :75-82.
 25. Borrás E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardeñosa N, Nebot M et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). *Vaccine* 2007; 25:3240-3.
 26. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1225-33.
 27. Montaner M, Cantón E, Diosdado N, Moreno R, Ramos P, Igual R et al. Cobertura de la vacuna antineumocócica 23-valente en los mayores de 64 años en el área de Castellón y Valencia. *Rev Esp Quimioter* 2004; 17: 155-60.
 28. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1013-9.
 29. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis* 2009; 48:57-64.
 30. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G et al. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 303-10.
 31. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años de edad de Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:41-5.
 32. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Borrás E; Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en una población con valores bajos-intermedios de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 275-7.

33. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Del Castillo F, Hernández-Sampelayo T et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 89-94.
34. Muñoz-Almagro C, Ciruela P, Esteva C, Marco F, Navarro M, Bartolome R et al. Serotypes and clones causing invasive pneumococcal disease before the use of new conjugate vaccines in Catalonia, Spain. *J Infect* 2011; 63:151-62.
35. Gamez G, Hammerschmidt S. Combat pneumococcal infections: adhesins as candidates for protein-based vaccine development. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 323-37.

M^a José González-Abad
Mercedes Alonso-Sanz

Salmonella enterica con fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas en pacientes pediátricos

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

RESUMEN

Introducción. Una sensibilidad disminuida a fluoroquinolonas en *Salmonella* spp. puede asociar fracaso terapéutico. El empleo de ciprofloxacino en infecciones extraintestinales e intestinales graves por *Salmonella* spp. es controvertido en niños y, consecuentemente, la repercusión clínica de estos aislados es poco significativa. Por tanto, se desconoce el estado real de la resistencia a quinolonas en la población pediátrica atendida. El objetivo del estudio fue evaluar la incidencia del fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas en pacientes pediátricos.

Material y métodos. En el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, se estudió la sensibilidad a ácido nalidixico y ciprofloxacino por microdilución de 268 *Salmonella* spp. (2009-2013). Además, 146 cepas (2011-2013) fueron estudiadas frente a ciprofloxacino por E-test. Sensibilidad disminuida a ciprofloxacino fue definida como una CMI de 0,125-1 mg/L.

Resultados. De 42 aislados con sensibilidad disminuida a ciprofloxacino, 4 mostraron un fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas. Tres aislados eran portadores de genes *qnr* que determinan resistencia a quinolonas mediada por plásmidos.

Conclusiones. El porcentaje de cepas con un genotipo que confiere un fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas es bajo en nuestra serie. Su identificación es difícil empleando métodos convencionales pero su capacidad de diseminación recomienda una correcta identificación. Considerando la baja tasa de aislamiento de estas cepas en este estudio, la evaluación de la CMI de ciprofloxacino en todo aislado sensible a ácido nalidixico podría no ser coste-efectiva. Alternativamente, proponemos un seguimiento periódico para detectar cualquier cambio de tendencia.

PALABRAS CLAVE: resistencia a quinolonas; *Salmonella* spp.; puntos de corte ciprofloxacino; genes *qnr*; niños

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

Salmonella enterica with nonclassical quinolone resistance phenotype in pediatric patients

ABSTRACT

Introduction. Decreased susceptibility to fluoroquinolones in *Salmonella* spp. may lead to treatment failures. The use of ciprofloxacin for extraintestinal and serious intestinal *Salmonella* infections in children is controversial and therefore the clinical relevance of these strains is not significant. Consequently little is known about the quinolone resistance of strains *Salmonella* of our paediatric population. The objective of this study was to assess the incidence of nonclassical quinolone resistance phenotype in paediatric patients.

Material and methods. Two hundred and sixty eight *Salmonella* spp. from Hospital Infantil Universitario Niño Jesús of Madrid (2009-2013) were tested against nalidixic acid and ciprofloxacin by microdilution. Moreover, 146 strains (2011-2013) were tested against ciprofloxacin by E-test. Reduced ciprofloxacin susceptibility was defined as a MIC of 0.125-1 mg/L.

Results. Of 42 isolates with reduced ciprofloxacin susceptibility, four isolates showing nonclassical quinolone resistance phenotype. Three were confirmed as carrying of plasmid-mediated quinolone resistance-conferring genes *qnr*.

Conclusions. The percentage of strains with a genotype that confers a nonclassical quinolone resistance phenotype is low in our series. The identification of these isolates is difficult using conventional methods, but its ability of horizontal spread recommends an appropriate identification. Taking into account the low isolation rate of these strains in this study, evaluation of ciprofloxacin MIC on every nalidixic acid susceptible strain would not be cost effective. Alternatively, we propose to evaluate periodically any changing trend.

KEYWORDS: quinolone resistance; *Salmonella* spp.; ciprofloxacin breakpoints; *qnr* genes; children

INTRODUCCIÓN

Entre aislados de *Salmonella* spp. con un fenotipo de resistencia a quinolonas clásico, caracterizado por sensibilidad disminuida a ciprofloxacino (CMI 0,125-1 mg/L) y resistencia a ácido nalidíxico, está documentada una respuesta clínica reducida a fluoroquinolonas, fracasos del tratamiento y elevada mortalidad, incluso con un régimen terapéutico adecuado^{1,2}. Hakanen et al.³, comunican en 2005 la aparición de un nuevo patrón de resistencia a quinolonas en cepas de *Salmonella enterica* que, siendo sensibles a ácido nalidíxico, mostraban una sensibilidad disminuida a ciprofloxacino. Se trata de una resistencia mediada por plásmidos (PMQR) con implicación de los genes *qnr*, *aac(6')*-*lb-cr* y *quepA*. Se desconoce el impacto clínico de estas cepas en el tratamiento de la salmonelosis con fluoroquinolonas si bien es probable que sea el factor determinante de la respuesta clínica a la terapia. Este fenotipo no convencional requiere la administración de mayores concentraciones de fluoroquinolonas para prevenir la selección *in vivo* de mutaciones adicionales que resulten en una resistencia de alto nivel, por lo que su detección es una cuestión relevante⁴. En población pediátrica, y a pesar de lo comentado, la repercusión clínica de ambos fenotipos es poco significativa ya que, de requerirse terapia antibiótica en el paciente inmunodeprimido o en el manejo de infección invasora por *Salmonella* spp., el empleo de ciprofloxacino es controvertido no recomendándose, de existir otra alternativa, su administración en menores de 18 años. En consecuencia se desconoce el estado real de la resistencia a quinolonas de aislados de *Salmonella* spp. procedentes de la población pediátrica atendida en nuestro centro, siendo éste el objetivo del presente trabajo.

MÉTODOS

En el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, se estudiaron 280 episodios de gastroenteritis aguda (GEA) por *Salmonella* spp. en el periodo 2009-2013, correspondientes a 268 pacientes. El cultivo y la identificación de las cepas se realizaron mediante medios y pruebas habituales. El estudio de sensibilidad a ácido nalidíxico y ciprofloxacino se determinó mediante microdilución (Vitek® 2 Compact, bioMérieux, Inc.; Durham, North Carolina, USA), según criterios del CLSI. En una segunda parte del estudio, se recuperaron los aislados correspondientes al periodo 2011-2013 con la finalidad de estudiar su sensibilidad a ciprofloxacino mediante E-test (E test MIC Evaluator™, Oxoid Ltd. Basingstoke, Hants, England) aplicando, de acuerdo con publicaciones previas, un valor de CMI de 0,125-1 mg/L como definición de sensibilidad disminuida a ciprofloxacino⁵⁻⁷. Se consideró sólo el primer episodio de GEA por *Salmonella* spp. de cada paciente en cada periodo de estudio.

RESULTADOS

Considerando solo el primer episodio de GEA por *Salmonella* spp. de cada paciente en el periodo referido, el 23% (61

de los aislados presentaron resistencia a ácido nalidíxico. No se detectó resistencia a ciprofloxacino mediante microdilución. Se recuperaron 146 aislados (uno por paciente) correspondientes al periodo 2011-2013 para estudiar su sensibilidad a ciprofloxacino mediante E-test con el fin de discriminar valores pequeños de CMI y aplicar como punto de corte de sensibilidad disminuida a ciprofloxacino una CMI >0,125-1 mg/L (tabla 1). De todos los aislados estudiados, 4 de los que mostraron sensibilidad disminuida a ciprofloxacino (CMI 0,125-1mg/L) fueron también sensibles a ácido nalidíxico. La caracterización genotípica de estos aislados reveló que 3 eran portadores del gen *qnrS1* (Instituto de Salud Carlos III). Respecto al cuarto aislado, el límite de sensibilidad a fluoroquinolonas se hallaba en el valor indicativo de un mecanismo de resistencia plasmídico, si bien la PCR para la detección de los genes implicados resultó negativa. Los aislados fueron identificados como *Salmonella enterica* subespecie *enterica* I. De los 3 aislados portadores del gen *qnrS1*, uno de ellos correspondió al serotipo Typhimurium y los dos restantes al serotipo Stanley. El aislado sin detección de un mecanismo de resistencia plasmídico correspondió al serotipo Typhimurium.

Tabla 1 Sensibilidad antibiótica de aislados de *Salmonella* spp. (2011-2013) a ácido nalidíxico (microdilución) y ciprofloxacino (E-test).

CMI ácido nalidíxico ≥ 32 mg/L ^a		CMI ácido nalidíxico ≤ 16 mg/L ^a	
(38)		(108)	
CMI ciprofloxacino	CMI ciprofloxacino	CMI ciprofloxacino	CMI ciprofloxacino
$\leq 0,06$ mg/L	0,125-1 mg/L	$\leq 0,06$ mg/L	0,125-1 mg/L
0	38	104	4

^aResistente: CMI ≥ 32 mg/L, sensible: CMI ≤ 16 mg/L

DISCUSIÓN

En la población pediátrica atendida en nuestro centro, se constata un porcentaje elevado de resistencia a ácido nalidíxico que predeciría *in vivo* una sensibilidad disminuida a ciprofloxacino, desaconsejándose esta fluoroquinolona si fuese necesaria una elección terapéutica. El hecho de no hallar *in vitro* una sensibilidad disminuida a ciprofloxacino mediante microdilución en dichas cepas no descarta que tal vez esta circunstancia esté subestimada dado que se aplica como punto de corte el publicado por el CLSI (sensible ≤ 1 mg/L, resistente ≥ 4 mg/L) a pesar de que la evidencia clínica, microbiológica y la acumulada de estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos sugieren un punto de corte de resistencia a ciprofloxacino para *Salmonella* spp. $\geq 0,125$ mg/L. Por este motivo ciertos autores invitan a una reevaluación del mismo con objeto de que refleje el riesgo de fallos en el tratamiento de *Salmonella* spp. con sensibilidad disminuida a fluoroquinolonas⁵⁻⁷. Esta decisión es difícil ya que algunos pacientes con estos aislados podrían potencialmente responder de forma adecuada a dosis mayores o cursos prolongados de fluoroquinolonas. Como alternativa

a esta disyuntiva se propuso y validó un test de *screening* de cepas resistentes a ácido nalidíxico, recomendado desde 2004 por el CLSI, fundamentado en el hecho de que las cepas con sensibilidad disminuida a ciproflaxacino eran uniformemente resistentes a ácido nalidíxico⁸. En el presente estudio, cuando a los aislados resistentes a ácido nalidíxico se les aplicó como punto de corte de resistencia a ciproflaxacino una CMI $\geq 0,125$ mg/L, todos ellos presentaron sensibilidad disminuida a ciproflaxacino confirmándose, por un lado, la validez del test de *screening* para detectar el fenotipo clásico de resistencia a quinolonas y, por otro, que este fenotipo es el mayoritario entre nuestras cepas lo cual es un reflejo de su prevalencia actualmente en el mundo. No obstante, desde que Hakanen et al.³ comunicasen en 2005 la aparición de un patrón de resistencia no convencional en cepas de *S. enterica* de viajeros procedentes del Sudeste asiático, la detección de este nuevo fenotipo (sensibilidad disminuida a ciproflaxacino y sensibilidad a ácido nalidíxico), se ha incrementado sensiblemente. Este fenotipo de resistencia no clásico parecía en su momento confinado a dicha región geográfica pero el incremento detectado poco tiempo después recomendaba ya entonces un estrecho control para evitar su diseminación. La mediación por plásmidos de este fenotipo no convencional fundamenta su capacidad de diseminación más no sólo ésta es altamente eficaz sino que, además, se ha detectado la coexistencia de determinantes PMQR con β -lactamasas de espectro extendido en el mismo plásmido de modo que la presión selectiva por fluoroquinolonas podría conducir a la aparición y expansión de cepas de *Salmonella* spp. multirresistentes^{9,10}. Por otra parte, la emergencia de dicho fenotipo no convencional pone en entredicho el valor del test de *screening* comentado, pues no todas las cepas con sensibilidad disminuida a ciproflaxacino son unánimemente resistentes a ácido nalidíxico. Es, por consiguiente, un fenotipo difícil de detectar utilizando una metodología convencional. En la serie estudiada, la incidencia de este fenotipo es escasamente relevante más es necesario conocer esta circunstancia y caracterizar microbiológicamente nuestros aislados, especialmente cuando desde un punto de vista clínico, pudiera parecer una cuestión poco relevante al estar desaconsejado el uso de quinolonas en el paciente pediátrico. Por otra parte, este conocimiento precisa de una búsqueda activa aplicando un valor de CMI para su detección (0,125-1 mg/L) que integre los principios farmacocinéticos/farmacodinámicos del antibiótico, tal y como recomiendan numerosos autores. Finalmente consideramos que una vez conocida la baja tasa de aislamientos de *Salmonella* spp. con un fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas en la población pediátrica estudiada, la determinación de la CMI de ciproflaxacino en cepas sensibles a ácido nalidíxico no sería eficiente si bien debiera realizarse periódicamente con la finalidad de detectar cualquier cambio de tendencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Mølbak K. Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella* Typhimurium. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:490-5.

2. Slinger R, Desjardins M, McCarthy AE, Ramotar K, Jessamine P, Guibord C, et al. Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. *BMC Infect Dis* 2004; 4:36-9.
3. Hakanen AJ, Lindgren M, Huovinen P, Jalava J, Siitonen A, Kotilainen P. New quinolone resistance phenomenon in *Salmonella enterica*: nalidixic acid-susceptible isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5775-8.
4. de Toro M, Rojo-Bezares B, Vinué L, Undabeitia E, Torres C, Sáenz Y. In vivo selection of aac(6)-Ib-cr and mutations in the gyrA gene in a clinical qnrS1-positive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104B strain recovered after fluoroquinolone treatment. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1945-9.
5. Aarestrup FM, Wiuff C, Mølbak K, Threlfall EJ. Is it time to change fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella* spp.?. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:827-9.
6. Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for Non-Typhi salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003; 37:75-81.
7. Accou-Demartin M, Gaborieau V, Song Y, Roumagnac P, Marchou B, Achtman M, et al. *Salmonella enterica* serotype Typhi with non-classical quinolone resistance phenotype. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1091-4.
8. Hakanen AJ, Kotilainen P, Jalava J, Siitonen A, Huovinen P. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in salmonellas and validation of nalidixic acid screening test. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3572-7.
9. Gunell M, Webber MA, Kotilainen P, Lilly AJ, Caddick JM, Jalava J, et al. Mechanisms of resistance in nontyphoidal *Salmonella enterica* strains exhibiting a nonclassical quinolone resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3832-6.
10. González F, Araque M. Association of transferable quinolone resistance determinant *qnrB19* with extended-spectrum β -lactamases in *Salmonella* GIVE and *Salmonella* Heidelberg in Venezuela. *Int J Microbiol* 2013; 2013:628185.

Jose M^a Eiros-Bouza
Alberto Pérez-Rubio

Impacto del virus gripal tipo B y divergencia con la cepa B incluida en la vacuna antigripal en España

Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

RESUMEN

Introducción. Dos linajes de virus tipo B llevan co-circulando desde los años 80. Las divergencias antigénicas entre ellos son importantes y conduce a la falta de reactividad cruzada. Dado el impacto en la carga de enfermedad debida al virus gripal B, la mala previsión a la hora de estimar cuál de los dos linajes de virus B circulará en la temporada, y la consecuente falta de inmunidad en caso de incluir la cepa equivocada, hace que la disponibilidad de las vacunas cuadrivalentes se presenten como muy útiles. El objetivo del presente artículo es analizar las últimas temporadas gripales en España para valorar la carga de enfermedad, divergencia entre la cepa vacunal B y la circulante en el desarrollo de cada epidemia estacional.

Material y métodos. Revisión de todos los informes emitidos por el Sistema de Vigilancia de Gripe en España desde la temporada 2003-2004 hasta la 2012-2013.

Resultados. A lo largo de las últimas temporadas gripales, aunque el tipo A ha estado mayoritariamente presente, la circulación del virus gripal B en cada temporada ha sido identificada, siendo incluso co-dominante en alguna de ellas. En un alto número de temporadas la divergencia entre la cepa vacunal y el linaje de la cepa circulante ha quedado constatada.

Conclusiones. El efecto protector de la vacuna antigripal ha variado en función del tipo/subtipo de virus gripal estudiado. La efectividad de la vacuna antigripal frente a la infección por virus de la gripe B ha variado enormemente en función de la temporada analizada.

Burden of influenza virus type B and mismatch with the flu vaccine in Spain

ABSTRACT

Introduction. Since the 80s two lineages of type B viruses are co-circulating in the world. Antigenic differences between them are important and it leads to lack of cross-reactivity. The impact on the burden of disease due to influenza B virus, poor foresight in estimating which of the two lineages of B viruses circulate in the season, and the consequent lack of immunity in case of including the wrong strain make that the availability of the quadrivalent vaccine is very useful. The aim of this paper is to analyze the past influenza seasons in Spain to assess the burden of disease, divergence between the vaccine strain and the circulating B and viral characteristics associated with type B in each seasonal epidemic.

Material and methods. Review of all reports issued by the Influenza Surveillance System in Spain since the 2003-2004 season to 2012-2013.

Results. Over the past influenza seasons, although type A was present mostly, circulation of influenza B virus in each season was observed, even being co-dominant in some of them. In a high number of seasons the divergence between the vaccine strain and the circulating strain lineage has been observed

Conclusions. The protective effect of influenza vaccine has varied depending on the type / subtype of influenza virus studied. The vaccine effectiveness against influenza infection by influenza B virus has varied greatly depending on the season analyzed.

INTRODUCCIÓN

Los virus que más comúnmente son responsables de las epidemias estacionales de gripe son los virus tipo A y B, pudiendo ser ambos prevalentes en una misma temporada. Los virus tipo B mutan más lentamente que los tipo A, y no presentan un reservorio animal, al contrario que los virus gripales

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

A. A pesar de este hecho, coexisten dos linajes genéticamente distintos de virus gripal B con variaciones significativas de los genes que codifican la hemaglutinina: el linaje Victoria, representado por el virus B/Victoria/2/87, y el linaje Yamagata, B/Yamagata/16/88, que ha sido el linaje de mayor circulación hasta la década de los 80s. La vigilancia epidemiológica de las temporadas de gripe muestra que estos dos linajes de virus tipo B llevan co-circulando desde los años 80¹.

Basada en la epidemiología de los virus gripales circulantes en la temporada anterior, la Organización Mundial de la Salud efectúa las recomendaciones oficiales de los tipos de virus de la gripe que la vacuna debe contener para la siguiente temporada: dos cepas A, H1N1 y H3N2, y un tipo de linaje B. Sin embargo predecir exactamente cuál de los dos linajes será el prevalente no es fácil. Las divergencias antigénicas entre los dos linajes de virus gripales B son importantes y conduce a la falta de reactividad cruzada, por lo tanto, la inmunidad de un linaje no confiere protección frente al otro, limitando la protección que se puede esperar de la vacuna cuando circulen virus B de linajes diferentes^{2,3}. Esta predicción ha supuesto que de las pasadas 10 temporadas en los Estados Unidos, en el 50% de ellas el linaje B circulante predominante no estuviera incluido en la vacuna y por lo tanto ofreciese una limitada o nula protección⁴.

En Estados Unidos, los datos de vigilancia desde 1976 hasta 1999 muestran como el 75% de las muestras analizadas eran virus A (15% H1N1 y 60% H3N2) y el 25% virus B. Las tasas de mortalidad asociadas al virus B fueron menores que las de A H3N2 pero más altas que las originadas por H1N1. Aunque las tasas de infección por virus B han sido destacadas en población más mayor, la carga de infección recae ampliamente en niños y adultos jóvenes⁵. Además de ello, la protección inmunológica que induce la vacuna antigripal frente al virus B siempre ha sido subóptima, ya no sólo por el propio componente antigénico de la misma (hemaglutinina), sino por la divergencia (mismatch) entre la cepa vacunal y el linaje de la cepa realmente circulante en la temporada correspondiente. Así se ha observado como en los últimos 8 años, tanto en EEUU como en Europa, en la mitad de las temporadas gripales se había producido esa divergencia antigénica, predominando en la población el linaje no incluido en la vacuna⁶.

Dado el impacto en la carga de enfermedad debida al virus gripal B, la mala previsión a la hora de estimar cuál de los dos linajes de virus B circulará en la temporada, y la consecuente falta de inmunidad en caso de incluir la cepa equivocada, hace que la disponibilidad de las vacunas cuadrivalentes se presenten como muy útiles⁷. El potencial impacto de las vacunas cuadrivalentes dependerá de la incidencia de la epidemia en esa temporada, de las coberturas alcanzadas y de la efectividad de la vacuna. Los primeros análisis económicos realizados en EEUU sobre temporadas gripales pasadas estiman una primera aproximación positiva con importantes ahorros desde el punto de vista social⁸.

El objetivo del presente artículo es analizar las últimas temporadas gripales en España para valorar la carga de enfer-

medad de virus gripal B y la divergencia entre la cepa vacunal B y la circulante en el desarrollo de cada epidemia estacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión de todos los informes emitidos por el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE) desde la temporada 2003-2004 hasta la temporada 2012-2013⁹. Se han analizado datos epidemiológicos, virológicos y de efectividad vacunal publicados por el SVGE.

Sistema de vigilancia de gripe en España. La vigilancia de la gripe en España se sirve de la ayuda de diversos sistemas y fuentes de información, que permiten ofrecer una visión amplia del comportamiento de la enfermedad y de los virus gripales circulantes, tanto en el conjunto del Estado español como en cada Comunidad Autónoma (CCAA).

El SVGE está constituido por un grupo de expertos epidemiólogos y virólogos de las Comunidades Autónomas (CCAA), coordinados respectivamente por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM), encargados de la vigilancia integral de la gripe dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Todas las redes de médicos centinela integradas en el SVGE cumplen una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad con respecto a distintas variables como la edad, sexo y grado de urbanización.

El SVGE está integrado en la Red de Vigilancia Europea de Gripe (EISN), cuya coordinación es llevada a cabo por el European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) desde septiembre de 2008.

Procedimiento. La información epidemiológica y clínica obtenida en el SVGE procede de la actividad de los médicos centinela en atención primaria de salud. Los médicos integrantes de cada red centinela participan de forma voluntaria y declaran de forma individual las consultas por síndromes gripales detectadas en sus poblaciones de referencia, atendiendo a una definición de caso. Esta notificación se realiza dentro de los periodos de vigilancia identificados como las temporadas invernales (habitualmente desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente).

La definición de caso de gripe empleada actualmente es la propuesta por la Unión Europea (UE): aparición súbita de los síntomas y al menos, uno de los cuatro síntomas generales siguientes: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia; y al menos, uno de estos tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta, disnea; y ausencia de otra sospecha diagnóstica.

Vigilancia virológica. Para la vigilancia virológica de la gripe los médicos recogen muestras de exudados nasal y/o faríngeo de los pacientes con gripe y las envían al laboratorio colaborador de la red para la confirmación virológica de los casos declarados. Se realiza un muestreo sistemático de los pacientes que cumplan la definición de caso de gripe, tomando muestra a los dos primeros casos de gripe que se presenten en la consulta centinela en la semana de vigilancia. Si las muestras son

positivas se procede al subtipado del virus y posteriormente el CNM realiza la caracterización genética de las detecciones virales, información esta última esencial para las modificaciones anuales de la vacuna antigripal.

Además de las muestras respiratorias recogidas por los médicos centinela, los laboratorios reciben muestras obtenidas de otras fuentes (hospitales, laboratorios, centros institucionales, etc.), denominada "información no centinela", que completa la caracterización del patrón de circulación de virus gripales en el territorio sujeto a vigilancia.

Con la información disponible sobre el número de muestras semanales analizadas se estima la tasa semanal de detección viral.

Análisis de la información. Se analizan distintos indicadores epidemiológicos (tasa de incidencia semanal, acumulada global y por grupos de edad y porcentaje de toma de muestras) y virológicos (porcentaje semanal de muestras positivas, cepas de virus caracterizados, mutaciones y resistencias). Para el cálculo de incidencias semanales se utiliza como denominador la población vigilada en cada red centinela. Se considera periodo epidémico de cada temporada de gripe al correspondiente a las semanas epidemiológicas en las que la incidencia de gripe sobrepasa el umbral basal de actividad y el porcentaje de muestras positivas alcanza la mediana de este indicador en los comienzos de las nueve ondas estacionales de gripe previas.

RESULTADOS

En el registro histórico de las epidemias de gripe se observa una variabilidad importante en la incidencia máxima alcanzada en cada temporada como se representa en la figura 1, si bien se aprecia en las últimas temporadas un nivel máximo de intensidad en el pico de la onda epidémica considerado "medio", con valores entre 166,07 y 372,16 casos por 100.000 habitantes, y un nivel máximo de difusión epidémico en el territorio nacional en cada una de ellas (tabla 1). Con respecto al tipo de virus gripal dominante en cada temporada, monitorizado a través de la red de laboratorios que integran la vigilancia virológica en España, se observa una notable heterogeneidad en la circulación viral.

A este respecto, mediante el análisis de las detecciones virales de muestras centinelas y no centinelas en España a lo largo de las últimas temporadas

gripales, aunque el tipo A ha estado presente mayoritariamente, la variación de subtipo es destacable. A pesar de este hecho, la circulación del virus gripal B en cada temporada ha sido constatada por los laboratorios integrantes de la Red de laboratorios de gripe de España, siendo co-dominante en alguna de ellas, tales como en las temporadas 2007-08 y 2008-09 e incluso principal, como en el caso de la temporada 2012-13. En la referida tabla 1 se representan las principales variables asociadas al comportamiento de las temporadas gripales del periodo 2005-2013 en España.

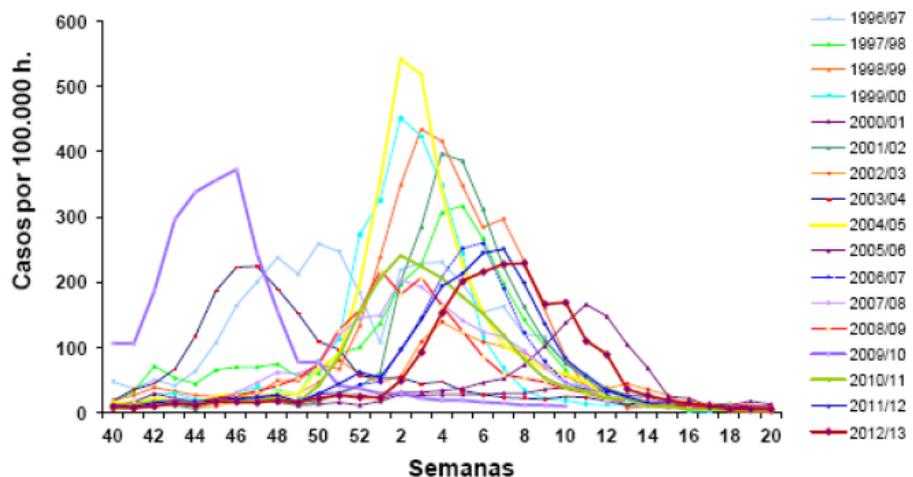
Las detecciones de virus gripal B han variado ampliamente en cada temporada analizada en función del tipo de virus gripal dominante, pudiendo alcanzar proporciones superiores al 75% cuando ha prevalecido sobre el virus gripal A como se refleja en la tabla 2. La circulación predominante del virus B durante las intertemporadas analizadas (semanas 20 a 40) no lleva asociada su circulación dominante en la siguiente temporada.

El análisis de los casos graves confirmados de gripe de las temporadas vigiladas presenta las siguientes características recogidas en la tabla 3. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre la letalidad de los virus A y B en pacientes hospitalizados o ingresados en UCI.

La tabla 4 resume las principales cepas circulantes del virus gripal tipo B en España, la pertinencia de linaje y su relación con el linaje de la cepa incluida en la composición de la vacuna de cada temporada.

DISCUSIÓN

Desde 1985 están circulando simultáneamente o alternativamente dos cepas de la gripe B antigénicamente y filoge-



Fuente: Sistema de Vigilancia de la gripe en España

Figura 1 Evolución de la incidencia semanal de gripe. Temporadas 1996-1997/2012-2013. Sistemas centinela. España.

Tabla 1 Diferentes variables asociadas a la actividad gripal en España detectada por las Redes Centinelas. Período 2005-2013.

Temporada	Semana del pico de la onda epidémica	Incidencia máxima de onda epidémica (tasa semanal/100.000 hab)	Grupos de edad más afectados en la temporada	Nivel de intensidad alcanzado en el pico de la onda epidémica	Nivel de difusión en el pico de la onda epidémica	Semana de mayor tasa de detección viral en el período epidémico	Tipo/Su tipo de virus gripal dominante en la temporada
2012-2013	8/2013	229,44	< 15 años	Medio	Epidémico	7/2013	B
2011-2012	7/2012	251,24	< 15 años	Medio	Epidémico	8/2012	A(H3)
2010-2011	2/2011	240,17	5-14 y 0-4 años	Medio	Epidémico	1/2011	AnH1N1
2009-2010	48/2009	372,16	5-14 y 0-4 años	Medio	Epidémico	43-46/2009	AnH1N1
2008-2009	53/2008	218,31	0-15 y 15-65 años	Medio	Epidémico	53/2008	AH3N2/B
2007-2008	02/2008	202,76	0-15 y 15-65 años	Medio	Epidémico	52/07-01/08	AH1/B
2006-2007	06/2007	259,69	0-14 años	Medio	Epidémico	02/2007	AH3N2
2005-2006	11/2006	166,07	5-14 años	Medio	Regional	12/2006	AH1N1

Tabla 2 Detecciones de los diferentes tipos de virus de la Gripe en el período 2005-2013. Redes Centinelas y no Centinelas de España.

Período	Tipo A	Tipo B	Tipo C	TOTAL	Proporción (%) de la "Carga" por el Tipo B
2012-2013	1135	3373	3	4511	74,77
Intertemporada	2	38	0	40	95,00
2011-2012	4967	412	7	5386	7,65
Intertemporada	12	45	0	57	78,95
2010-2011	3413	1320	4	4747	27,81
2009-2010	10600	151	10	10761	1,40
2008-2009	1492	553	2	2047	27,02
2007-2008	828	946	2	1176	80,44
2006-2007	1522	152	0	1674	9,08
2005-2006	552	374	0	926	40,39

néticamente diferentes durante las temporadas epidémicas (linaje B / Yamagata y B / Victoria) y siguen evolucionando por sí mismos genéticamente. Sólo una de ellas es seleccionada anualmente para entrar en la composición de la vacuna trivalente de cada temporada, aunque a veces no coincide con la cepa circulante. Además, con el tiempo, la distancia genética entre estas dos líneas filogenéticas aumenta, lo que hace más y más aleatoria la posibilidad de inmunidad cruzada¹⁰. Estos hallazgos han motivado a los organismos internacionales (OMS) a solicitar la inclusión de dos cepas de virus B correspondientes a cada línea en la composición de la vacuna antigripal¹¹.

FluarixTetra® es una vacuna contra la gripe de virus fraccionados inactivados que contiene dos subtipos de influenza A (H1N1 y H3N2) y dos tipos de influenza B (Victoria y Yamagata linajes)¹².

Nuestra contribución pretende reflejar las características principales de las ondas epidémicas de gripe en España en las últimas temporadas así como las diferentes cepas circulantes en las mismas. El virus gripal B ha sido dominante en una temporada y codominante en dos de las temporadas analizadas, lo que refleja una mayor prevalencia que lo publicado en otros países, como en EEUU, donde la vigilancia epidemiológica de los casos de gripe para las temporadas 1997-2007 ha mostrado que sólo en una temporada el virus predominante ha sido influenza B⁷. En Francia, un reciente estudio que analiza las temporadas gripales comprendidas entre 2003-2004 y 2012-2013, identificó que la proporción de virus B varió de 0% a 61% con un promedio de 24% y una mediana de 11%. El virus B no ha circulado en 3 de 10 temporadas (2003-2004, 2006-2007 y 2009-2010) y fue el virus dominante sólo dos temporadas (2005-2006 y 2012-2013), con una débil correlación entre el aumento en el número de virus B y el número de visitas asistenciales por cuadros gripales¹³.

El análisis de la distribución de la incidencia por virus gripal B entre los distintos grupos etarios analizados en nuestro estudio presenta una gran homogeneidad; aunque con una mayor afectación en edades pediátricas o en el inicio de la edad adulta, como se observa en otras series⁴⁻¹⁴.

El análisis de los casos graves confirmados muestra claramente una representación insuficiente de virus B, con una menor detección de cepas B en casos confirmados aunque haya sido la principal cepa circulante de la temporada. Estos datos concuerdan con otros estudios donde desde el inicio de la vigilancia de los casos graves de gripe (2009), los virus de la gripe B representan el 11% de los casos graves confirmados, mientras que durante el mismo periodo representaron el 22% de los virus identificados. Las características de los casos graves de gripe ingresados en cuidados intensivos varían en función del tipo y subtipo de virus sin poder identificar una población en la

Tabla 3 Distribución de la principales cepas de Virus de la Gripe B circulantes en el período 2005–2013 y la relación de su linaje con el recomendado en la composición vacunal de cada temporada.

Temporada	Cepas principales circulantes	Linaje	Nº caracterizaciones	% del total	Cepa vacunal	Cepa vacunal y linaje
2012/2013	B/Estonia/55669/2011	Yamagata	111	22,4	no	
	B/Wisconsin/1/2010	Yamagata	110	22,2	si	Yamagata B/Wisconsin/1/2010
	B/Brisbane/60/2008	Victoria	46	9,3	no	
2011/2012	B/Brisbane/3/2007	Yamagata	4	0,8	no	
	B/Bangladesh/3333/2007	Yamagata	32	6,8	no	Victoria B/Brisbane/60/08
	B/Brisbane/60/2008	Victoria	11	2,3	si	
2010/2011	B/Brisbane/60/2008	Victoria	119	27,2	si	Victoria B/Brisbane/60/08
	B/Bangladesh/3333/2007	Yamagata	5	1,1	no	
2009/2010	B/Brisbane/60/2008	Victoria	1	0,3	si	Victoria B/Brisbane/60/08
2008/2009	B/Brisbane/60/2008	Victoria	88	25,2	no	Yamagata B/Florida/4/2006
	B/Malaysia/2506/04	Victoria	10	2,9	no	
2007/2008	B/Florida/4/2006	Yamagata	118	40,1	no	Victoria B/Malaysia/2506/2004
	B/Malaysia/2506/04	Victoria	4	1,4	si	
2006/2007	B/Jiangsu/10/2003	Yamagata	8	5,5	no	Victoria B/Malaysia/2506/2004
	B/Malaysia/2506/04	Victoria	1	0,7	si	
2005/2006	B/Malaysia/2506/04	Victoria	38	55,9	no	Yamagata B/Florida/4/2006
	B/Shanghai/361/02	Yamagata	6	8,9	no	

Tabla 4 Principales características de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe y defunciones durante el periodo 2010–2013.

Temporada	Tasa global de hospitalización	Grupos de edad más afectados	Tipo virus gripe	Ingreso UCI	Número defunciones	Grupos de edad más afectados (% defunciones)	Tipo virus gripe Defunciones	Letalidad
2012-2013	2,62/100.000	<1 (8,6/100.000)	52% B	43%	54	>64 (57%)	50% B	10,4
		45-64 (2,74/100.000)	48% A			45-64 (22%)	50% A	
		>64 (2,86/100.000)						
2011-2012	3,01/100.000	>64 (41%)	95% A	37%	50	>64 (66%)	96% A	8,2
		<5 (28%)	5% B			45-64 (24%)	4% B	
2010-2011	5,76/100.000	15-44 (30%)	93% A	32%	191	44-64 (46%)	95% A	12,3
		45-64 (37%)	7% B			>64 (29%)	5% B	

que sea necesaria una protección prioritaria frente a las cepas B, aunque se observa que los niños de 5 a 14 años se ven afectados con mayor frecuencia para el virus B. La proporción de personas sin factores de riesgo es mayor entre las personas infectadas con B y A (H1N1) pdm09 que por la gripe A (H3N2)¹³.

La principal causa de epidemias gripales es por tipo A (15% H1N1 y 60% H3N2) y 25% virus B. Globalmente las tasas de mortalidad asociadas con infección por B son menores que por H3N2, pero mayores que por H1N1 como se han documentado

en nuestra serie. Aunque la infección por B ha sido importante en edades avanzadas en algunas epidemias, las mayores tasas de infección por gripe B recaen en edades infantiles y adultos jóvenes⁴. Las tasas de mortalidad por gripe confirmada indican un mayor riesgo en adultos en comparación con la observada en los niños por gripe B¹⁵. En Canadá, para la temporada 2013-2014, se han reportado la mayoría de las hospitalizaciones por influenza B en personas mayores de 65 años, sin factores de riesgo asociados¹⁶. En España, desde la tempora-

da pandémica 2009-2010 se ha observado un desplazamiento progresivo de las defunciones hacia los grupos de mayor edad. En la temporada 2011-2012, con circulación mayoritaria del virus de la gripe A (H3), y en la última temporada 2012-13 con predominio de virus B, los mayores de 64 años concentraron el mayor porcentaje de defunciones por infección confirmada de gripe (65,9% y 57,4%, respectivamente). La letalidad observada en la temporada 2011-12, en términos de defunciones entre pacientes hospitalizados por gripe confirmada, fue del 8,2% (IC 95%: 5,9-10,3), menor que la observada en la temporada 2010-11 (12,3%; IC 95%: 10,8-14,0), lo que sugiere una menor gravedad de la enfermedad en la temporada 2011-12 con respecto a las dos temporadas previas. La letalidad observada en la temporada 12/13 fue de 10,4%. El patrón de letalidad por grupos de edad se mantuvo similar en las temporadas, observándose un aumento de la letalidad de la infección grave confirmada de gripe con la edad, con un máximo en los mayores de 64 años. Las tasas de letalidad son mayores para el virus A que para el B en todos los grupos de edad.

En nuestro análisis se refleja una falta de concordancia entre la cepa circulante con la incluida en la vacuna en cuatro de las ocho temporadas estudiadas cuando el porcentaje de cepas B aisladas en la temporada superaba el 10% (2005-2006, 2007-2008 y 2008-2009), con amplias variaciones en la incidencia de los virus B en cada una de ellas. Un estudio similar realizado en EEUU destaca una falta de concordancia de la cepa B circulante con la cepa B incluida en la vacuna en cinco de las diez temporadas comprendidas entre 1999 y 2009⁴.

Como se ha presentado en nuestro estudio la concordancia entre la cepa B incluida en la vacuna antigripal y los casos de gripe por virus B ha dependido de la temporada analizada, variando el efecto protector en función del tipo/subtipo de virus de la gripe estudiado. Durante la temporada 2012-2013 la presentación de la gripe fue tardía y la circulación de cepas de virus de la gripe resultó concordante con la composición vacunal, siendo la efectividad de la vacuna (EV) antigripal frente a la infección por virus de la gripe B, predominante en esta temporada, fue del 62% (IC 95%: 35-77). Por grupos de edad, el efecto protector de la vacuna antigripal frente a la infección por virus B fue muy bueno en los grupos mayores de 15 años, del 70% en el intervalo de 15-64 años y superiores al 90% en ≥ 65 años. En general, las estimaciones fueron similares para toda la población y en los grupos recomendados para vacunación resultaron acordes con las observaciones preliminares publicadas por el estudio europeo I-MOVE¹⁷. Los resultados obtenidos mostraron un efecto protector moderado de la vacuna antigripal 2011-12, en pacientes pertenecientes a grupos recomendados de vacunación que fueron atendidos en las consultas centinela¹⁸. Estos hallazgos se situaron en la línea de las estimaciones de efectividad vacunal obtenidas en el estudio multicéntrico europeo I-MOVE¹⁹. La demostración de un efecto protector en los grupos elegibles para vacunación refuerza la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. En una temporada caracterizada por una onda epidémica tardía con una limitada concordancia entre las cepas de gripe circulantes y vacunales, los resultados sugirieron

un descenso de la efectividad vacunal al aumentar el tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y el inicio de la enfermedad. Cuando los virus analizados se asemejan filogenéticamente al virus contenido en la vacuna, como sucedió en la temporada 2010-11, la efectividad vacunal es muy alta como lo atestigua un estudio español realizado en la Comunidad Navarra, donde estimó la efectividad de la vacuna en un 93% (36%-100%; $p=0,017$)²⁰.

El análisis filogenético de las cepas que circularon en España en la temporada 2009-10, incluyó a las cepas estacionales AH3N2 y B dentro de los grupos en los que se encontraban las cepas vacunales de la temporada 2009-10: A/Brisbane/10/2007(H3N2) y B/Brisbane/60/2008. Durante la temporada 2008-09, entre los virus A circularon los subtipos AH3N2 y AH1N1 que se correspondieron con las cepas vacunales de esa temporada: A/Brisbane/10/2007(H3N2) y A/Brisbane/59/2007(H1N1). Sin embargo, todas las cepas de virus de la gripe B caracterizadas pertenecían al linaje Victoria y diferían del grupo de la cepa vacunal B (B/Florida/4/2006, linaje Yamagata). Dentro de los virus de la gripe B circulantes se observó una co-circulación de dos grupos diferenciados: uno de ellos formado por cepas semejantes a la B/Malaysia/2506/04 (10%) y otro formado por cepas semejantes a la B/Brisbane/60/08 (90%), cepa vacunal utilizada en la siguiente temporada 2009-2010. La mayor parte de los aislados AH1N1 caracterizados genéticamente en la temporada 2007-08 estaban relacionadas con la cepa vacunal A/SolomonIsland/03/06. El mayor porcentaje de virus B caracterizados pertenecía al linaje B/Yamagata, no incluido en la vacuna estacional. En la temporada 2006-07 fueron caracterizados genéticamente 145 virus de la gripe. De ellos 30 se correspondieron con el tipo AH1 similares a A/New Caledonia/20/99 y 106 cepas del tipo AH3, similares a A/Wisconsin/67/05, ambas incluidas en la vacuna antigripal para el Hemisferio Norte en la temporada 2006-2007. Así mismo, se caracterizaron 9 cepas de tipo B, de las que 1 fue similar a B/Malaysia/2506/04, incluida en la vacuna antigripal para el Hemisferio Norte en la temporada 2006-2007 y 8 fueron similares a B/Jiangsu/10/2003, variante distinguible antigénicamente de la cepa vacunal. El análisis genético de las cepas de la temporada 2005-2006, relativo a 68 virus de la gripe, mostró 18 cepas del tipo AH1, todas ellas similares a A/New Caledonia/20/99, incluida en la vacuna de la temporada y 6 cepas del tipo AH3, todas similares a A/Wisconsin/67/05, variante distinguible antigénicamente de la A/California/7/2004 incluida en la vacuna antigripal para el Hemisferio Norte en la temporada 2005-2006. De los 44 aislamientos de tipo B, 6 fueron similares a B/Shanghai/361/02 y 38 a B/Malaysia/2506/04; esta cepa, que pertenece al linaje B/Victoria/2/87, es una variante distinguible antigénicamente del virus B (linaje B/Yamagata/16/88) incluido en la vacuna antigripal para el Hemisferio Norte en la temporada 2005-2006.

Una modelización del impacto de la vacunación con vacuna tetra comparada con trivalente en 10 temporadas gripales previas en EEUU (1999-2009) estima una reducción en torno al 1,2% de hospitalizaciones y muertes. La reducción adicional de la tasa de hospitalización varía anualmente entre 0,06 y 2,7

por 100.000 y el número de muertes entre 0,01 y 0,16 por 100 000 en el grupo vacunado con la vacuna contra la influenza cuadrivalente. El impacto va a depender de múltiples factores, incluyendo la efectividad anual de la vacuna y la cobertura media alcanzada, pero también de otros como la carga de virus B de esa temporada y el linaje incluido en la vacuna y su concordancia como se ha visto⁷.

En el registro histórico de las epidemias de gripe en España fundamentadas en la vigilancia de gripe a través de redes centinelas se observa una variabilidad importante en la incidencia máxima alcanzada en cada temporada. Si bien el tipo A ha estado presente mayoritariamente, la variación de subtipo es importante. A pesar de este hecho, la circulación del virus gripal B en cada temporada ha sido constatada, siendo co-dominante en alguna de ellas e incluso principal, como en el caso de la última temporada 2012-13.

Las detecciones de virus gripal B ha variado ampliamente en cada temporada analizada en función del tipo de virus gripal dominante, pudiendo alcanzar proporciones superiores al 75% cuando ha prevalecido sobre el virus gripal A.

Los casos graves confirmados de gripe B hospitalizados son incidentes en todas las temporadas analizadas, con una mayor detección en mayores de 64 años y en los menores de 15 años, aumentando la letalidad a medida que aumenta la edad.

El efecto protector de la vacuna antigripal ha oscilado en función del tipo/subtipo de virus gripal estudiado. La efectividad de la vacuna (EV) antigripal frente a la infección por virus de la gripe B ha variado enormemente en función de la temporada analizada.

La posibilidad de una vacuna que incluya las dos cepas virales de gripe tipo B y por lo tanto una mayor concordancia que redunde en una mejor respuesta inmunológica puede suponer una disminución de casos gripales y por lo tanto conllevar ahorros de costes sanitarios en su atención que deben valorarse en futuros estudios.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- McCullers JA et al. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol* 2004; 78:12817-28.
- Peltola V et al. Influenza A and B virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36:299-305.
- Hu JJ et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:95-8.
- Belshe R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine* 2010; 28s:D45-D53.
- Thompson WW et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-86.
- Dolin R. The quadrivalent approach to influenza vaccination. *J Infect Dis* 2013;62:1-43.
- Reed C et al. Public Health Impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30:1993-8.
- Lee BY et al. The economic value of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30:7443-46.
- Instituto de Salud Carlos III. Informes anuales y semanales de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://cne-gripe-infsemanal.isciii.es> y en <http://vgripe.isciii.es/> . Última visita 08/05/2014.
- Belshe R et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine* 2010; 28:2149-56.
- Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines and Immunotherapeutics* 2012; 8(1): 81-8.
- Ficha técnica Fluarix Tetra® . Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78568/FT_78568.pdf. Última visita 01/10/2014.
- Informe del Consejo de Salud Pública de Francia. Haut Conseil de la santé publique. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra® - 23 mai 2014 . Disponible en <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=429>. Última visita 01/10/2014.
- Informes de la red centinela sanitaria de Castilla y León. Programa de vigilancia de la gripe. Disponible en <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/centinelas/informes-red-centinela-sanitaria-castilla-leon>. Última visita 08/05/2014.
- Quandelacy TM et al. Age and sex-related Risk factors for Influenza associated Mortality in the United States between 1997-2007. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 156-67.
- Informe de vigilancia de gripe en Canada. Rapport de surveillance de la grippe au Canada pour la saison 2013-2014. Disponible en <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php> (Última visita el 12/05/2014).
- Valenciano M, Kissling E. I-MOVE case-control study team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2012/13 . *Euro Surveill* 2013;18(7):pii=20400. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N07/art20400.pdf>. Última visita 08/05/2014.
- Jiménez-Jorge S et al. Early estimates of the effectiveness of the 2011/12 influenza vaccine in the population targeted for vaccination in Spain, 25 December 2011 to 19 February 2012. *Euro Surveill* 2012; 17(12). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N12/art20129.pdf>. Última visita 08/05/2014.
- Kissling E, Valenciano M. I-MOVE case-control studies team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe among target groups for vaccination: results from the

I-MOVE multicentre case-control study, 2011/12. *Eurosurveillance*. 2012;17(15):pii=20146. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20146>. Última visita 08/05/2014.

20. Martínez-Baz I et al. Effectiveness of the trivalent influenza vaccine in Navarre, Spain, 2010-2011: a population-based test-negative case-control study. *BMC Public Health* 2013; 13:191.

Emilio Maseda¹
Alejandro Suárez-de-la-Rica¹
Víctor Anillo¹
Patricia Salgado¹
Eduardo Tamayo²
Carlos A. García-Bernedo³
Fernando Ramasco⁴
María-José Villagrán¹
Araceli López-Tofiño¹
María-José Giménez⁵
Juan-José Granizo⁶
Carmen Hernández-Gancedo¹
Lorenzo Aguilar⁵
Fernando Gilsanz¹

A practice-based observational study identifying factors associated with the use of high-dose tigecycline in the treatment of secondary peritonitis in severely ill patients

¹Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

²Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain.

³Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

⁴Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt., Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain.

⁵PRISM-AG, Madrid, Spain

⁶Preventive Medicine Dpt., Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid, Spain

ABSTRACT

Introduction. Based on tigecycline linear pharmacokinetic/pharmacodynamics, dose increases have been advocated to maximise activity especially when severe infections with high bacterial load and/or multidrug resistance are suspected. This practice-based observational study explored factors associated with tigecycline administration (100 mg/12h, 200 mg loading dose) in severely ill patients with complicated intra-abdominal infection (cIAI) admitted to four Surgical Critical Care Units (SCCUs).

Methods. Medical records of all consecutive adult patients with cIAI and controlled infection source requiring surgery and admission for ≥ 48 h to SCCU were reviewed and divided into patients treated with a regimen including tigecycline (tigecycline group) and those that not (control group). A logistic regression model was performed using "tigecycline administration" (dependent variable) and variables showing differences ($p \leq 0.1$) in bivariate analyses (independent variables).

Results. One hundred and twenty one patients were included. In the tigecycline group, higher percentage of patients (vs. controls) presented colon as surgical site (66.7% vs. 41.8%, $p=0.006$), nosocomial infection (55.6% vs. 26.9%, $p=0.001$), mechanical ventilation (48.1% vs. 28.4%, $p=0.025$), chronic renal replacement therapy (40.7% vs. 19.4%, $p=0.008$), septic shock (72.2% vs. 46.3%, $p=0.004$), and higher values of SAPS II (48.0 ± 15.0 vs. 39.6 ± 15.5 , $p=0.003$), SOFA at admission (7.0 ± 3.3 vs. 5.5 ± 3.7 , $p=0.020$), lactate-24h (2.5 ± 2.8 vs. 1.6 ± 0.9 , $p=0.029$) and CRP-72h (207.4 ± 87.9 vs. 163.7 ± 76.8 , $p=0.021$). In the multivariate analysis ($R^2=0.187$, $p<0.001$) nosocomial infection (OR=7.721; 95%CI=2.193, 27.179; $p=0.001$), colon as

infection site (OR=4.338; 95%CI=1.432, 13.145; $p=0.009$) and CRP-72h (OR=1.009 per-unit; 95%CI=1.002, 1.016; $p=0.012$) were associated with tigecycline administration.

Conclusions. In severely ill patients with cIAI, high-dose tigecycline administration was associated with nosocomial origin of cIAI and colon as source infection site.

Key words: Secondary peritonitis; multidrug treatment regimen; post-surgical critical care; tigecycline; critically ill patients

Estudio observacional basado en la práctica diaria identificando factores asociados con la administración de dosis altas de tigeciclina en el tratamiento de la peritonitis secundaria en pacientes críticos

RESUMEN

Introducción. Se han postulado incrementos en la dosis de tigeciclina basándose en su farmacocinética/farmacodinamia lineal, especialmente en infecciones graves con sospecha de alta carga bacteriana o/y multirresistencia. El presente estudio observacional basado en la práctica diaria explora los factores asociados con la administración de tigeciclina (100 mg/12h, 200 mg dosis de carga) en pacientes críticos con infección intraabdominal complicada (cIIA) ingresados en 4 Unidades de Cuidados Críticos Quirúrgicos (UCCQ).

Métodos. Las historias clínicas de todos los pacientes adultos consecutivos con cIIA y foco de infección controlado que requerían cirugía e ingresaron en UCCQ durante ≥ 48 h fueron revisadas y los pacientes fueron divididos en dos grupos: pacientes tratados con un régimen antibiótico que incluía tigeciclina (grupo tigeciclina) y aquellos que no (grupo control). Se realizó un modelo de regresión logística utilizando como variable dependiente la administración de tigeciclina y como independientes aquellas variables que mostraron diferencias ($p \leq 0,1$) en el análisis bivariado realizado.

Correspondence:
Emilio Maseda
Anesthesiology and Surgical Critical Care Department, Hospital Universitario La Paz,
Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain.
Phone: +34629018689.
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

Resultados. Se incluyeron 121 pacientes. En el grupo tigeciclina, un mayor porcentaje de pacientes (vs. control) presentaban el colon como sitio quirúrgico (66,7% vs. 41,8%, $p=0,006$), infección nosocomial (55,6% vs. 26,9%, $p=0,001$), ventilación mecánica (48,1% vs. 28,4%, $p=0,025$), terapia renal sustitutiva (40,7% vs. 19,4%, $p=0,008$), shock séptico (72,2% vs. 46,3%, $p=0,025$) y valores más altos de SAPS II ($48,0\pm 15,0$ vs. $39,6\pm 15,5$, $p=0,003$), SOFA al ingreso ($7,0\pm 3,3$ vs. $5,5\pm 3,7$, $p=0,020$), lactato-24h ($2,5\pm 2,8$ vs. $1,6\pm 0,9$, $p=0,029$) y PCR-72h ($207,4\pm 87,9$ vs. $163,7\pm 76,8$, $p=0,021$). En el análisis multivariado ($R^2=0,187$, $p<0,001$) la administración de tigeciclina se asoció con infección nosocomial (OR=7,721, 95%IC=2,193-27,179; $p=0,001$), colon como foco de infección (OR=4,338, 95%IC=1,432-13,145; $p=0,009$) y PCR-72h (OR=1,009 por unidad, 95%IC=1,002-1,016; $p=0,012$).

Conclusiones. En pacientes críticos con cIIA, la administración de tigeciclina a dosis alta se asoció con el origen nosocomial de la infección y con el colon como foco de la misma.

Palabras clave: Peritonitis secundaria; régimen antibiótico múltiple; cuidados críticos post-quirúrgicos; tigeciclina; paciente crítico

INTRODUCTION

Treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAs) in general consists in surgical source control, administration of antibiotics (often as a combination due to the polymicrobial nature of the infection) and intensive care¹⁻³. Secondary peritonitis is the most frequent cIAI, and can be differentiated into community-acquired (about 70% of all) and post-operative (about 30%), the latter with an increased likelihood of being caused by antimicrobial resistant strains^{2,4}.

Classically, *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* have been considered main responsible bacteria of intra-abdominal infections. In cIAs other enterobacteria as *Klebsiella* spp., grampositives as staphylococci and streptococci, non-fermenters as *Pseudomonas aeruginosa*, other anaerobes belonging to the genera *Bacteroides*, *Clostridium* and *Fusobacterium*, together with yeasts as *Candida* spp. should be suspected⁴. In secondary peritonitis, enterococci are frequently co-isolated, and have been associated with presence of comorbidities⁵. The epidemiology towards drug-resistant pathogens, with increasing number of infections due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and metallo- β -lactamase producing bacteria among gramnegatives, methicillin-resistant staphylococci (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE) in secondary peritonitis that occurs several days after admission calls for drugs that encompass this spectrum of bacteria⁶.

Tigecycline has a broad spectrum of activity against multiple pathogens present in cIAs including resistant strains that may be present, as ESBL-producers, metallo- β -lactamase-producers, MRSA and VRE^{7,8}. Recent guidelines recommend tigecycline for the treatment of hospital-acquired cIAs in both stable non-critical patients and critically ill patients presenting risk factors for multidrug resistant pathogens⁹. Its use in post-operative peritonitis where the likelihood of resistant

bacteria is higher than in community-acquired cIAs of mild to moderate severity has been advocated^{2,10}. In this sense, tigecycline is the only drug approved for the treatment of cIAs due to resistant grampositive bacteria (MRSA, VRE)⁶. Clinical trials conducted in cIAs with tigecycline included only small number of intensive care unit (ICU) patients that present higher disease severity than patients included in clinical trials¹¹, and evaluated tigecycline as monotherapy, not reflecting combined treatments used in daily practice for the treatment of cIAs. A recent descriptive analysis^{3,6} of five non-comparative observational studies reflecting real-life clinical practice supported the clinical value of tigecycline treatment, but only two of the five studies were conducted in ICUs with the standard tigecycline dose^{12,13}. Nevertheless, based on linear pharmacokinetic and pharmacodynamics of tigecycline increases in doses have been advocated to maximise antibacterial activity especially when severe infections with high bacterial load and/or multidrug resistant bacteria are suspected¹⁴. In this sense, the use of 100 mg tigecycline every 12h has been reported in reduced number patients with different severe infections¹⁵⁻¹⁷.

The aim of the present study was to identify factors associated with tigecycline high-dose administration in our surgical critical care units (SCCUs) for the treatment of critically ill patients with secondary peritonitis.

METHODS

A multicentre observational comparative study was performed from June 2012 to June 2013 in four Spanish hospitals. A retrospective analysis was performed on prospectively acquired data recorded in medical records as part of daily routine care (practice-base analysis). Data of all consecutive adult patients with complicated intra-abdominal infection and controlled infection source requiring surgery and admission for ≥ 48 h in the SCCU were reviewed. Patients with tertiary peritonitis were not considered. The informed consent was waived due to the observational nature of the study. The study protocol was approved by Ethics Committees of participating hospitals.

Patients were divided into two groups: Patients treated with a regimen including tigecycline (tigecycline group) and patients treated with a regimen not including tigecycline (control group). Demographic, clinical (comorbidities, need for mechanical ventilation, renal replacement therapy...) and microbiological data (results of intra-abdominal cultures and of periodical rectal swabs for colonization surveillance), antibiotic treatment, length of stay (intra-SCCU and in-hospital stay) and mortality (intra-SCCU, 28-day, and in-hospital mortality) were recorded. The Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)¹⁸ and The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)¹⁹ were calculated with data in the first 24h and also with those 72h after admission in the case of the SOFA score. Daily determined values of C-reactive protein (CRP) and lactate were recorded. For each patient, the highest values of biomarkers in the first 72h were considered peak values.

Comparisons between proportions were performed by the Chi-square test and the Fisher's exact test, when necessary. For quantitative variables, since data did not show normality in the Kolmogorov-Smirnov test, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, when necessary, were used. All variables were compared between the tigecycline and the control group. Logistic regression models (step-wise procedure) were performed using as dependent variable "tigecycline administration" and as independent variables those showing differences ($p \leq 0.1$) in bivariate analyses comparing demographic, clinical data, and peak values of biomarkers between groups. Interactions and linear dependence between independent variables were previously controlled. The model showing the maximum parsimony (the lowest number of variables with no significant reduction in the value of the determination coefficient) and the highest R^2 was considered. Statistical analyses were performed using SPSS v 14 programme (SPSS Inc., Chicago IL).

RESULTS

A total of 121 patients were included, 54 patients in the tigecycline group and 67 in the control group. Mean age was 65.9 ± 16.8 years; 56.2% of patients were ≥ 65 years old and 38.0% ≥ 75 years, without differences between study groups. Table 1 shows demographics and clinical data by study group. Overall, the most frequent surgical site was the colon, with significantly higher percentage of patients with this surgical site in the tigecycline group and with the biliary tract as surgical site in the control group. Significantly higher percentage of nosocomial infections was found in the tigecycline group. Twenty-nine out of 121 (29.8%) patients presented ≥ 1 comorbidity, being the most frequent oncological metastasis (31.0%), chronic respiratory disease requiring domiciliary oxygen therapy (27.6%) and congestive heart disease (24.1%). No differences were found between groups in the percentage of patients presenting each comorbidity.

Patients in the tigecycline group showed significantly higher mean values of SAPS II, SOFA at admission (table 1), lactate values at 24h and CRP values at 72h (table 2). In addition, the percentage of patients requiring mechanical ventilation, chronic renal replacement therapy and the percentage of patients presenting septic shock was also significantly higher in the tigecycline group (table 1).

The multivariate analysis was significant ($R^2=0.187$, $p < 0.001$) with nosocomial infection (OR=7.721; 95%CI=2.193, 27.179; $p=0.001$), colon as infection site (OR=4.338;

	Total (n=121)	Tigecycline (n=54)	Control (n=67)	p value
Age, mean \pm SD	65.9 \pm 16.8	65.7 \pm 17.3	65.7 \pm 16.3	0.987
Males, n (%)	72 (59.5)	28 (51.9)	44 (65.7)	0.124
BMI ^a , mean \pm SD	26.0 \pm 6.2	25.5 \pm 4.9	26.6 \pm 7.4	0.364
≥ 1 comorbidity, n (%)	36 (29.8)	14 (25.9)	22 (32.8)	0.409
Nosocomial-acquired infection, n (%)	48 (39.7)	30 (55.6)	18 (26.9)	0.001
Surgical site, n (%)				
Colon	64 (50.8)	36 (66.7)	28 (41.8)	0.006
Small bowel	23 (19.2)	11 (20.4)	12 (17.9)	0.731
Appendix	11 (9.2)	2 (3.7)	9 (13.4)	0.109
Biliary tract	10 (8.3)	1 (1.9)	9 (13.4)	0.041
Gastroduodenal tract	9 (7.5)	2 (3.7)	7 (10.4)	0.295
Others	4 (3.2)	2 (3.7)	2 (3.0)	1.000
Clinical scores				
SAPS II, mean \pm SD	43.4 \pm 15.8	48.0 \pm 15.0	39.6 \pm 15.5	0.003
SOFA, mean \pm SD				
0h	6.2 \pm 3.6	7.0 \pm 3.3	5.5 \pm 3.7	0.020
72h	4.7 \pm 3.8	5.5 \pm 3.7	4.2 \pm 3.8	0.056
>24h mechanical ventilation, n (%)	45 (37.2)	26 (48.1)	19 (28.4)	0.025
CRRT ^b , n (%)	35 (28.9)	22 (40.7)	13 (19.4)	0.008
Septic shock, n (%)	70 (57.9)	39 (72.2)	31 (46.3)	0.004

^aBody mass index; ^bContinuous renal replacement therapy

95%CI=1.432, 13.145; $p=0.009$) and CRP values at 72h (OR=1.009 per-unit; 95%CI=1.002, 1.016; $p=0.012$) being associated with tigecycline administration.

Table 3 shows details of antimicrobial treatments by study group. While single-drug therapy was significantly more common in the control group, multidrug therapy with ≥ 3 antimicrobials was significantly more frequently used in the tigecycline group, with significantly more frequent administration of piperacillin/tazobactam and antifungals concomitantly to tigecycline. On the contrary, carbapenems were significantly more frequently administered in the control group. No difference in mean length of antimicrobial administration was found between study groups (table 3) or between patients presenting septic shock and those that did not, both when analysing the whole study population and the tigecycline or the control group in separate. Mean length of treatment in patients with septic shock was similar in the tigecycline and the control groups ($p=0.929$).

Table 4 includes results of diagnostic microbiological cultures showing frequencies of isolates among the 121 study patients. A total of 70 (57.9%) patients had positive cultures, 74.3% of them polymicrobial, with significantly higher num-

	Total (n=121)	Tigecycline (n=54)	Control (n=67)	p value
CRP (mg/L)				
24h	220.6 \pm 98.8 214.0 (147.0, 284.0)	224.1 \pm 85.5 236.0 (148.0, 280.0)	217.2 \pm 108.8 196.5 (140.4, 295.1)	0.738 0.685
48h	234.9 \pm 97.1 229.5 (162.3, 305.9)	248.1 \pm 96.8 240.5 (165.3, 339.8)	222.2 \pm 96.7 206.0 (143.5, 290.8)	0.198 0.146
72h	185.3 \pm 84.8 170.1 (123.0, 256.0)	207.4 \pm 87.9 184.4 (143.0, 276.7)	163.7 \pm 76.8 146.5 (116.3, 228.5)	0.021 0.027
Peak	267.0 \pm 105.3 265.0 (201.4, 338.4)	286.1 \pm 97.1 282.0 (231.4, 355.5)	251.4 \pm 109.8 258.0 (182.0, 317.8)	0.072 0.128
Lactate (mmol/L)				
24h	2.1 \pm 2.1 1.5 (1.0, 2.1)	2.5 \pm 2.8 1.5 (1.1, 2.8)	1.6 \pm 0.9 1.5 (1.0, 1.9)	0.029 0.150
48h	1.6 \pm 1.9 1.2 (0.9, 1.7)	2.0 \pm 2.6 1.2 (0.9, 1.9)	1.3 \pm 0.7 1.1 (0.9, 1.5)	0.095 0.257
72h	1.7 \pm 2.8 1.1 (0.9, 1.5)	1.9 \pm 3.2 2.2 (1.3, 4.1)	1.5 \pm 2.4 1.9 (1.3, 3.0)	0.625 0.161
Peak	3.0 \pm 3.9 2.1 (1.3, 3.3)	3.1 \pm 3.2 2.2 (1.3, 4.1)	2.9 \pm 4.5 1.9 (1.3, 3.0)	0.740 0.217

	Total	Tigecycline	Control	p value
No. antimicrobials/patient [median (IQR)]	2 (1, 3)	3 (2, 4)	1 (1, 3)	<0.010
Therapy with: [no. patients (%)]				
1 antimicrobial	42 (34.7)	5 (9.3)	37 (55.2)	<0.001
2 antimicrobials	24 (19.8)	14 (25.9)	10 (14.9)	0.131
≥ 3 antimicrobials	55 (45.5)	35 (64.8)	20 (29.9)	<0.001
Antibiotics administered [no. treatments (%)]				
Tigecycline	54 (44.6)	54 (100)	0 (0.0)	<0.001
Carbapenems	76 (62.8)	21 (38.9)	51 (76.1)	<0.001
Piperacillin/tazobactam	45 (37.2)	31 (57.4)	14 (20.9)	<0.001
Other β -lactams	8 (6.6)	2 (3.7)	6 (9.0)	0.295
Daptomycin	16 (13.2)	6 (11.1)	10 (14.9)	0.538
Glycopeptides	5 (4.1)	1 (1.9)	4 (6.0)	0.223
Aminoglycosides	6 (5.0)	3 (5.6)	3 (4.5)	1.000
Metronidazole	4 (3.3)	1 (1.9)	3 (4.5)	0.627
Other antibiotics	24 (19.8)	10 (18.5)	14 (20.9)	0.744
Antifungals [no. treatments (%)]	48 (39.7)	30 (55.6)	18 (26.9)	0.001
Length of treatment (days; mean \pm SD)	8.0 \pm 4.0	8.4 \pm 4.7	7.7 \pm 3.4	0.262

ber of species per sample and significantly more frequent isolation of *Enterococcus* spp. in the tigecycline group. Cultures of rectal swabs for colonization surveillance yielded growth of multidrug resistant bacteria in 17 out of 121 patients (14.0%): 13 out of 54 (24.1%) in the tigecycline group and 4 out of 67 (6.0%) in the control group ($p=0.007$). A total of 14 ESBL-producing enterobacteria were isolated, 11 (20.4%) in the tigecycline and 3 (4.5%) in the control group ($p=0.007$). In addition, 2 *Stenotrophomonas* spp. (one in each group) and one *Acinetobacter* spp. (in the tigecycline group) were isolated.

Complications as persistence or recurrence of intra-abdominal infection was found in 6 out of 121 (5.0%) patients in global, 4.5% patients in the tigecycline group and 3.0% in the control group ($p=0.265$). Overall, surgical wound infection occurred in 24.0% patients, 33.3% in the tigecycline group and 16.4% in the control group ($p=0.034$). Table 5 shows length of stay and mortality by study group. Both length of intra-SCCU and in-hospital stay were significantly longer in the tigecycline group, without significant differences in mortality rates by study group (table 5). Overall, mortality rates were significantly higher in the 70 patients developing septic shock (vs. patients that did not) for intra-SCCU (20.0% vs. 0.0%, $p<0.001$), 28-day (30.0% vs. 2.0%, $p<0.001$) and in-hospital mortality (38.6% vs. 5.9%, $p<0.001$). In both study groups, mortality was higher among patients with septic shock (vs. patients that did not): tigecycline (intra-SCCU: 23.1% vs. 0.0%, $p=0.049$; 28-day: 33.3% vs. 0.0%, $p=0.011$; and in-hospital mortality: 41.0% vs. 0.0%, $p=0.002$); control group (intra-SCCU: 16.1% vs. 0.0%, $p=0.018$; 28-day: 25.8% vs. 2.8%, $p=0.009$; and in-hospital mortality: 35.5% vs. 8.3%, $p=0.014$). Nevertheless, no significant differences in mortality (intra-SCCU, 28-day or in-hospital) were found comparing patients with septic shock in the tigecycline group versus in the control group.

DISCUSSION

This study exploring variables associated with empirical tigecycline administration for the treatment of secondary peritonitis in SCCUs identified in the multivariate

Table 4 Species isolated from intraabdominal samples by study group. Data are expressed as n (%) except where indicated.

	Total (n=121)	Tigecycline (n=54)	Control (n=67)	p value
Patients with positive samples	70 (57.9)	35 (64.8)	35 (52.2)	0.164
Species per sample, median (IQR)	2 (1, 4)	3 (2, 4)	2 (1, 3)	0.001
<i>Enterococcus</i> spp.	34 (28.1) ^a	22 (40.7)	12 (17.9)	0.005
<i>Streptococcus</i> spp.	22 (18.2)	11 (20.4)	11 (16.4)	0.575
<i>S. aureus</i>	4 (3.3)	3 (5.6)	1 (1.5)	0.323
<i>P. aeruginosa</i>	5 (4.1)	2 (3.7)	3 (4.5)	1.000
<i>E. coli</i> ^b	37 (30.6)	18 (33.3)	19 (28.4)	0.464
<i>Klebsiella</i> spp. ^c	8 (6.6)	6 (11.1)	2 (3.0)	0.137
Other Enterobacteria	7 (5.8)	5 (9.3)	2 (3.0)	0.249
Anaerobes	29 (24.0)	7 (13.0)	22 (32.8)	0.011
<i>Candida</i> spp.	13 (10.7)	5 (9.3)	8 (11.9)	0.639

^a*E. faecium* (n=14), *E. faecalis* (n=11) and *Enterococcus* spp. (n=9); ^bFour ESBL-producer isolates, three in the tigecycline group and 1 in the control group; ^cTwo ESBL-producer isolates in the tigecycline group

Table 5 Outcome by study group.

	Total (n=121)	Tigecycline (n=54)	Control (n=67)	p value
Length of stay (days), median (IQR)				
SCCU	5.0 (2.0, 10.0)	6.0 (4.0, 14.8)	4.0 (2.0, 8.0)	0.005
In-hospital	19.5 (11.0, 32.0)	27.5 (15.3, 33.8)	15.0 (10.0, 27.3)	0.005
Mortality [n (%)]				
SCCU	14 (11.6)	9 (16.7)	5 (7.5)	0.116
28-day	22 (18.2)	13 (24.1)	9 (13.4)	0.131
In-hospital	30 (24.8)	16 (29.6)	14 (20.9)	0.269

analysis nosocomial origin and colon as source infection site as factors associated with inclusion of tigecycline in antibiotic regimens. These determinants, being more specific, are related to those of a previous analysis showing that main reasons for tigecycline use were the need of broad-spectrum coverage, failure of previous antibacterial therapy and suspicion of resistant pathogens⁶.

Increase in tigecycline dosing appears to be an interesting therapeutic option to maximise antibacterial activity especially when facing severe infections with high bacterial load and/or multidrug resistant bacteria¹⁴. Recent studies in critically ill patients with severe infections have concluded that tigecycline at high doses can be administered without relevant toxicity to improve outcome in patients infected by multidrug resistant pathogens¹⁵⁻¹⁷. In contrast to these studies including different

severe infections, this study evaluated this high-dose exclusively in critically ill patients with cIAls where multidrug resistant bacteria and high bacterial load should be suspected.

Nosocomial infections represent 30% of all secondary peritonitis, increasing the risk of resistant pathogens and worsening the prognosis². In the present study, the overall percentage of nosocomial infections was similar (39.7%), however, this percentage increased to 55.6% in the tigecycline group, being significantly higher than in controls. Another factor increasing risk of patients is the infection site, with perforations of the biliary system or jejunum producing intermediate bacterial counts and those of the colon origin, high bacterial counts². From this perspective, in the present study patients in the tigecycline group showed significantly higher frequency of colon as source of infection (vs. biliary tract in controls), higher number of species per sample and higher isolation of *Enterococcus* spp. Presence of isolates from this genera has been associated with higher Charlson comorbidity index and presence of chronic obstruction pulmonary disease (COPD) as main comorbidity⁵. In our study, although frequency of COPD was similar in both groups, significantly higher number of patients requiring mechanical ventilation was found in the tigecycline group. In addition, severity (SAPS II and SOFA scores) and percentage of septic shock were significantly higher among patients in the tigecycline group.

Combination antibiotic regimens are preferred in patients with poor risk profiles and higher severity scores⁶ as those admitted in SCCU units who require immediate antibiotic therapy (prior to availability of microbiological results). In the published analysis of five observational studies while tigecycline was used in combination in 24% patients in one study not including critically ill patients, combined therapy with tigecycline represented 84% in the Spanish study carried out in the ICU⁶. In the present study, single drug treatment was significantly more frequent in the control group, mainly with carbapenems. Notably, combination therapy in the tigecycline group, in addition to reducing the use of carbapenems, included more frequently an antifungal drug. The presence of *Candida* spp. infections in the ICU has increased in the last 20 years, with 18% of all severe septic infections caused by them and 25% of these cases being invasive intra-abdominal infections²⁰. High-risk collectives include patients with postoperative peritonitis²¹. Nevertheless, once available, results of intra-abdominal cultures in the present study did not show differences in *Candida* isolation.

In addition to patient's factors influencing antibiotic election, in secondary peritonitis of nosocomial origin

the presence of multidrug-resistant bacteria and coverage of enterococci should always be considered¹. Despite the higher recovery of enterococci in the tigecycline group, no differences in multidrug-resistant bacteria from intra-abdominal cultures were found in the present series; however, isolation of resistant bacteria from rectal swabs was significantly higher in the tigecycline group. In addition to clinical scores and development of septic shock, the threat of antimicrobial resistance is one of the major challenges in the management of cIAls, and insufficient/inadequate antimicrobial regimens have been identified as one of the variables most strongly associated with unfavourable outcomes⁹. In the present study, >50% regimens including tigecycline also included piperacillin/tazobactam covering *P. aeruginosa*. This species is isolated in about 0 to 20% of cIAls, with great variability among studies^{6, 22}. Considering the high selection of critically ill patients in published studies, coverage of this species may be necessary in some institutions²³ despite that its pathogenic role in cIAls remains to be clarified⁶. Isolation of *P. aeruginosa* in the present study represented 4.1% of all isolates.

In real life, patients with cIAls are critically ill, suffer from comorbid conditions and have higher disease severity than those treated in clinical trials. SAPS II^{24,25} and SOFA^{26,27} scores have demonstrated to be good prognostic tools in previous cIAI studies. In the tigecycline group, significantly higher percentage of patients presented severe infection (higher SAPS II and SOFA values), colon as source infection site, nosocomial infection and septic shock. With this imbalance between study groups, it is not surprising that the frequency of wound site infection, length of intra-SCCU and of in-hospital stay were significantly higher in the tigecycline group, and that early mortality (intra-SCCU) was also higher (although not significantly) in this group. Nevertheless, no difference between groups in in-hospital mortality was found. The overall in-hospital mortality was similar to the percentage of non-responders in the previous analysis of five tigecycline non-comparative observational studies (only 2 of them in the ICU)⁶.

The present practice-based comparative observational study showed that main reasons for tigecycline inclusion in combined treatment regimens for the treatment of cIAI in critically ill patients were nosocomial origin of cIAI and colon as source infection site. Despite the markedly higher severity of patients in the tigecycline group, no differences in in-hospital mortality were observed. Although the observational non-interventional nature of the study limits our conclusions, the results support the use of high-dose tigecycline in combined regimens for the treatment of cIAls in critically ill patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

Data entry and analysis of this study was supported by Pfizer S.L.U. (Madrid, Spain) that has no role in study design, collection, analysis and interpretation of data, in writing of the report or in the decision to submit the article.

E. Maseda has received payments for lectures from Astellas Pharma, Pfizer and Merck Sharp & Dohme. Maria-Jose Gimenez has received travel grants from Pfizer for ECCMID attendance. The remaining authors have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, 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. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:79-109.
2. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res* 2011; 16:115-26.
3. Bassetti M, Eckmann C, Bodmann KF, Dupont H, Heizmann WR, Montravers P, et al. Prescription behaviours for tigecycline in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (Suppl 2):ii5-14.
4. Reygaert WC. Antibiotic optimization in the difficult-to-treat patient with complicated intra-abdominal or complicated skin and skin structure infections: focus on tigecycline. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6:419-30.
5. Cercenado E, Torroba L, Cantón R, Martínez-Martínez L, Chaves F, García-Rodríguez JA, et al. Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 2010; 48:456-9.
6. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (Suppl 2):ii25-35.
7. Tubau F, Liñares J, Rodríguez MD, Cercenado E, Aldea MJ, González-Romo F, et al. Susceptibility to tigecycline of isolates from samples collected in hospitalized patients with secondary peritonitis undergoing surgery. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 66:308-13.
8. Mayne D, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators against organisms associated with intra-abdominal infections collected as part of TEST (2004-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74:151-7.
9. Sartelli M, Catena F, Coccolini F, Pinna AD. Antimicrobial management of intra-abdominal infections: literature's guidelines. *World J Gastroenterol* 2012; 18:865-71.
10. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2013; 8:3.
11. Swoboda S, Ober M, Hainer C, Lichtenstern C, Seiler C, Wendt C, et al. Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:729-33.

12. Montravers P, Dupont H, Bedos JP on behalf of the Tigecycline Group. Use of tigecycline in intensive care: a French prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. S3):767-8.
13. Montravers P, Dupont H, Bedos JP, Bret P; Tigecycline Group. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive Care Med* 2014; 40:988-97.
14. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, González N, Torrico M, et al. Exposure-response analysis of tigecycline in pharmacodynamic simulations using different size inocula of target bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:137-44.
15. De Pascale G, Montini L, Pennisi MA, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Critical Care* 2014; 18:R90.
16. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:1756-62.
17. Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, Triarides NA, Tansarli GS. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:1-7.
18. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-63.
19. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-10.
20. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33:606-18.
21. Blot S, Dimopoulos G, Rello J, Vogelaers D. Is *Candida* really a threat in the ICU?. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:600-4.
22. Heizmann WR, Dupont H, Montravers P, Guirao X, Eckmann C, Bassetti M, et al. Resistance mechanisms and epidemiology of multiresistant pathogens in Europe and efficacy of tigecycline in observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (Suppl 2):ii45-55.
23. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ, Lima AL, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:11-5.
24. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, Sülberg D, Daigeler A, Meurer K, et al. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1358-67.
25. Gauzit R, Péan Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O; Top Study Team. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10:119-27.
26. Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Burguillos-López S, Domenech-Asensi P, Sansano-Sánchez TV, Acosta-Villegas F. Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis. *Med Intensiva* 2013; 37:461-7.
27. Hynninen M, Wennervirta J, Leppäniemi A, Pettilä V. Organ dysfunction and long term outcome in secondary peritonitis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:81-6.

Carta al Director

María Álvarez¹
Juan Carlos Gómez Polo¹
Jose Luis Lerma²
María de los Ángeles Lozano¹

Rectorragia y microabscesos en paciente no inmunodeprimida

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Sr Editor: la rectorragia es un problema de salud y un motivo de consulta frecuente. Se estima que hasta el 20 % de la población refiere episodios de rectorragia anualmente. El diagnóstico diferencial incluye una amplia gama de patologías, encontrándose entre las más frecuentes: diverticulitis colónicas, angiодisplasias, tumores y colitis, y muchas de estas patologías pueden tener repercusión hemodinámica en el paciente.

Presentamos el caso de una mujer de 39 años de edad, natural de Ecuador (residente en Madrid desde hace 9 años), que acude a urgencias por rectorragia súbita, con inestabilidad hemodinámica y episodio presíncopal. Se acompaña de molestias abdominales generalizadas. Como antecedentes personales destacan: HTA, estreñimiento crónico, hemorroidectomía 6 meses antes, diverticulosis de sigma y dos episodios de vaginitis en el último año que precisaron metronidazol oral.

A la exploración física se objetiva febrícula de 37,4°C, abdomen blando y depresible, doloroso de forma discreta a la palpación profunda en hipogastrio. Se documenta la presencia de sangre fresca en el tacto rectal sin lesiones palpables a ese nivel y dos áreas de tumefacción discretamente dolorosas en glúteo derecho, de 2x1 cm de diámetro, sin datos de flogosis ni fluctuación, que según refiere la paciente, las viene presentando desde hace meses en distintas localizaciones de la región perianal. Se objetiva, además, la presencia de flujo blanquecino purulento en orificio vaginal, y lesiones en miembros inferiores compatibles con livedo reticularis. Analíticamente se identifica hemoglobina de 9,6 g/dL (previa de 13,6 g/dL), leucocitos 14.900/uL, neutrófilos 84,1%, eosinófilos 0,2%, plaquetas 451.000/uL, PCR <0,29 mg/dL, LDH 719 U/L, urea 41 mg/dL, siendo el resto de la analítica normal.

Ante la forma de presentación de la rectorragia (dolor abdominal generalizado, anemia secundaria, febrícula)

en paciente con factores de riesgo cardiovascular y diverticulosis conocida se decide posponer la colonoscopia hasta realización de TC de abdomen (figuras 1 y 2).

La paciente fue valorada por el servicio de Ginecología objetivándose únicamente, mediante ecografía, una imagen nodular hiperecogénica de 10 mm en submucosa de tercio externo de vagina, sugerente de granuloma o acúmulo de grasa. Se realiza colonoscopia que evidencia diverticulosis en sigma sin otros hallazgos. Ante los antecedentes epidemiológicos y hallazgos clínicos se solicitó estudio parasitológico de heces donde se aisló abundante cantidad de *Strongyloides stercoralis*. Se inicia entonces tratamiento con ivermectina con la posterior resolución del cuadro.

S. stercoralis es el único parásito que puede producir enfermedad crónica en el ser humano perpetuándose por autoinfección, pudiendo durar incluso décadas¹. Es endémico en regiones rurales de países con clima tropical y subtropical donde la prevalencia de parasitación puede superar el 25%². La infección comienza cuando la larva contacta con la piel humana (la forma infectiva se encuentra en el suelo u otros materiales contaminados con heces humanas), atravesándola y alcanzando los pulmones a través de la circulación y posteriormente el intestino con la deglución, donde madura y puede permanecer años acantonada¹. La transformación de la larva en el tubo digestivo se ve favorecida por la presencia de divertículos, estreñimiento, toma de corticoides y toda condición que enlentezca el tránsito intestinal². Entre sus manifestaciones clínicas destacan: eosinofilia, reacciones cutáneas, duodenitis, diarrea, dolor epigástrico, malabsorción, tos o disnea entre otros. Es frecuente la aparición de lesiones en las nalgas¹. En casos de pacientes inmunodeprimidos es posible la aparición de un síndrome de hiperinfestación siendo frecuente la aparición de fiebre, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal, disnea, tos, broncoespasmo y hemoptisis³. Es importante el diagnóstico precoz para poder iniciar tratamiento específico antiparasitario.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Correspondencia:
María Álvarez Carretero
Hospital Clínico San Carlos. Calle Profesor Martín Lagos S/N. 28040 Madrid. España
Despacho Medicina Interna Área Médica 01. 6ª planta.
E-mail: malvarezcarretero@gmail.com

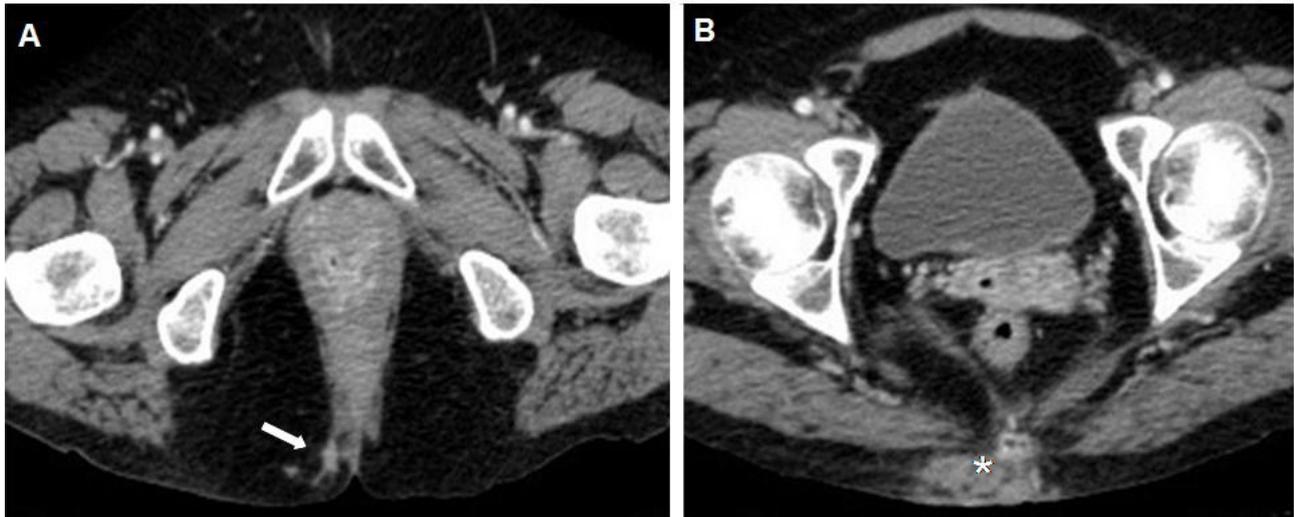


Figura 1 Cortes axiales de TC con contraste yodado intravenoso. A: Trayecto fistuloso en la grasa isquirrectal (flecha) que se origina en la pared posterolateral derecha del recto bajo y se dirige a la piel del pliegue interglúteo homolateral. B: Corte axial de CT mas craneal donde se ve un aumento pseudonodular de la atenuación de la grasa subcutánea dorsal al coxis (asterisco) secundaria a los cambios inflamatorios-infecciosos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weller PF, Leder K. Strongyloidiasis. Uptodate. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/strongyloidiasis>
2. Parasites. Strongyloides. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en <http://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/>
3. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 2004; 17:208-17.



Figura 2 Reconstrucción sagital de TC donde se ve la alteración de partes blandas perineal y dorsal al sacro-coxis (flechas) por afectación del proceso inflamatorio-infeccioso.

Carta al Director

Purificación Cantudo-Muñoz¹
María Magdalena Anguita-Arance²
Cristina Muñoz-Peña¹
Carmen Amores-Antequera¹

Hepatitis B fulminante como consecuencia de reactivación en paciente hematológico tras tratamiento combinado de quimioterapia con rituximab

¹Área de Microbiología. UGC Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital San Agustín. Linares (Jaén).

²UGC Hematología. Hospital San Agustín. Linares (Jaén).

Sr. Editor: la reactivación de la hepatitis B (RHB) se caracteriza por la aparición o incremento del ADN del virus B en pacientes con infección pasada o portadores inactivos. Puede ser subclínica o derivar en hepatopatía crónica o incluso hepatitis aguda que puede ser fulminante¹. La inmunodepresión secundaria a tratamientos farmacológicos durante los trasplantes de órganos y médula ósea, los tratamientos con quimioterapia en oncología o el uso de las nuevas terapias biológicas pueden producir RHB². El tipo de tratamiento, la duración y la intensidad de la inmunosupresión influyen en el riesgo de reactivación. Uno de los fármacos que se ha asociado a un riesgo incrementado de RHB es rituximab ya sea en monoterapia o combinado con otros agentes³⁻⁵. Presentamos un caso en paciente hematológico con marcadores previos de hepatitis B resuelta en tratamiento combinado de quimioterapia más rituximab.

Varón de 79 años de edad con linfoma B difuso de células grandes en estadio III diagnosticado en abril de 2013. El perfil serológico de hepatitis B previo al inicio del tratamiento fue: HBsAg negativo, AntiHBc positivo y AntiHBs positivo (13 mUI/mL). Recibe quimioterapia con CHOP-R (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) más rituximab (5 ciclos que completa en julio de 2013) y radioterapia, alcanzando remisión completa en octubre de 2013. Último control analítico en septiembre de 2013 con transaminasas normales.

Desde noviembre de 2013 presenta astenia y anorexia con pérdida ponderal sin fiebre que en principio se atribuye al tratamiento oncológico. Los síntomas persisten con empeoramiento e ingresa el 10 de enero de 2014 por síndrome constitucional, vómitos e ictericia. En la analítica destacan: AST 502 UI/L; ALT 399 UI/L; GGT 643 UI/L; BT 7 mg/dL; BD 4,2 mg/dL, con coagulopatía y plaquetopenia (80.000/mm³) severas. Ante estos resultados se solicita serología de: VHA, VHB, VHC, Epstein-Barr y citomegalovirus, obteniendo los siguientes resultados: HBsAg positivo, AntiHBc positivo, AntiHBc-IgM ne-

gativo, HBeAg negativo, AntiHBe positivo y AntiHBs negativo (siendo negativos el resto de virus). El paciente no había recibido transfusión de hemoderivados, por lo que desde el laboratorio se informa de posible RHB y se inicia tratamiento con lamivudina 100 mg/24h. En ese momento la cuantificación del ADN-VHB fue de 3.720.000 UI/mL. Sin embargo, el paciente sufre deterioro progresivo de función renal y hepática que llevan a su fallecimiento a las dos semanas de iniciado el tratamiento. Este hecho se notificó al centro andaluz de farmacovigilancia como reacción adversa al medicamento rituximab.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal antiCD-20 (receptor presente en los linfocitos B). Se utiliza sólo o en combinación con fármacos citotóxicos para tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica. También está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. La RHB en pacientes con linfoma y portadores crónicos del HBsAg puede llegar a ser del 50% o mayor si han sido tratados con rituximab⁶. En pacientes con evidencia serológica de hepatitis B pasada tratados con rituximab el porcentaje es bastante más bajo, cercano al 9%³.

Se han descrito en nuestro país casos de RHB asociados al uso de rituximab con desenlace fatal⁷⁻⁹. Como en nuestro caso, ninguno de los pacientes habían recibido profilaxis antiviral, sino que recibieron tratamiento cuando se detectó la reactivación, siendo del todo ineficaz una vez que el deterioro hepático se hizo clínicamente evidente.

Se ha demostrado que la terapia presintomática con antivirales previene la mayoría de casos de RHB⁶. En pacientes portadores inactivos puede utilizarse lamivudina como profilaxis si se prevé que la duración del tratamiento inmunosupresor es < 1 año y/o carga viral baja, ya que se incrementa la aparición de resistencias con su uso prolongado (24% de resistencias al año de utilización). Antivirales más potentes y con mayor barrera a la resistencia son entecavir ó tenofovir que deberán emplearse si carga viral alta y/o duración de la inmunosupresión > 1 año¹⁰. En estos pacientes está indicado comenzar la profilaxis 1 ó 2 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Los pacientes HBsAg-/AntiHBc+ deben ser examinados para ADN-VHB previo al inicio del tratamiento con el fin de descartar hepatitis B oculta. Si se detecta ADN se debe iniciar profi-

Correspondencia:
Purificación Cantudo-Muñoz.
Área de Microbiología. UGC Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital San Agustín. Avenida San Cristóbal s/n. Linares (Jaén), España.
TF: 659365809
Fax: 953-024394
E-mail: purificacion.cantudo.sspa@juntadeandalucia.es

laxis antiviral igual que en los pacientes HBsAg positivos⁴. Si no se detecta y los pacientes van a ser sometidos a inmunodepresión intensa o tratamiento con rituximab es esencial monitorizar HBsAg, ALT y carga viral durante y después del tratamiento inmunosupresor con una frecuencia entre 1 y 3 meses e iniciar terapia antiviral en el momento que se detecte reactivación¹⁰. Algunos expertos recomiendan profilaxis con lamivudina en pacientes HBsAg-/AntiHbc+ si van a ser tratados con rituximab y/o pautas de tratamientos combinados para neoplasias hematológicas^{4,6,10}.

El desconocimiento o la falta de experiencia, pueden llevar a interpretar erróneamente los síntomas de la reactivación del VHB y ser atribuidos a hepatitis tóxica por el tratamiento quimioterápico retrasando el diagnóstico. Por tanto, sería necesario disponer de protocolos sobre cuál sería el manejo óptimo de los paciente AntiHbc+ que van a ser sometidos a terapias inmunosupresoras, así como establecer la frecuencia óptima de monitorización del ADN, HBsAg, ALT y cuánto tiempo habría de prolongarse después de finalizar el tratamiento inmunosupresor, ya que se ha descrito amplia variabilidad en el momento en el que se produce la reactivación⁵. Al igual que otros autores, creemos necesario aumentar la concienciación sobre este riesgo entre los oncólogos y otros profesionales médicos que atienden a estos pacientes⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoofnagle JH. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156-S165.
2. Alvarez B, De la Revilla J, Ruiz-Antorán B, Calleja JL. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Rev Esp Enf Digest (Madrid)* 2010; 102:542-52.
3. Kosei Matsue, Shun-ichi Kimura, Yoko Takanashi, Kan-ichi Iwama, Hideaki Fujiwara, Masayuki Yamacura et al. Reactivation of Hepatitis B virus after Rituximab-containing treatment in patients with CD-20 positive B cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116:4769-76.
4. Manzano ML, Fernández I. Reactivación de la Hepatitis B: prevención y tratamiento. *Medicine* 2012; 11:568-71.
5. Zachou K, Sarantopoulos A, Gatselis NK, Vassiliadis T, Gabeta S, Stefos A et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus surface antigen negative patients receiving immunosuppression: A hidden threat. *World J Hepatol* 2013; 5:387-92.
6. Feld JJ. Tratamiento del VHB en pacientes que van a recibir terapia inmunosupresora. *Clin Liver Dis* 2013;2:S28-S32.
7. Barrera R, Delgado M, López P, Garmendia C. Reactivación del VHB y hepatitis aguda en un paciente con HBsAg negativo y anti-HBs y anti-Hbc positivos tras recibir tratamiento con quimioterapia. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:598-9.
8. Muñoz E, Pérez E, Gómez R, Ortega I. Reactivación de la hepatitis B en un paciente HBsAg negativo/antiHbc positivo con linfoma B que recibió quimioterapia con rituximab. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33:377-81.
9. Bécares M, González J, Jiménez A. Seroconversión reversa y hepatitis B fulminante en paciente sometida a tratamiento quimioterápico por linfoma no Hodgkin. *Galicia Clin* 2013; 74:191-3.
10. European Association for the Study of the Liver. Guía de práctica clínica de la EASL: Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57:167-85.

Letter to the editor

Patricia Salgado¹
Alejandro Suarez-de-la-
Rica¹
Emilio Maseda¹
Genaro Maggi¹
Carmen Hernandez-
Gancedo¹
Araceli Lopez-Tofiño¹
Elena Palacios²
Elena Ruiz²
Fernando Gilsanz¹

Severe *Mucor* necrotizing fasciitis associated to dipyronone-induced agranulocytosis

¹Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt, Hospital La Paz; Madrid, Spain

²Pathological Anatomy Dpt, Hospital La Paz; Madrid, Spain

Sir,

Mucormycosis is a rare life-threatening infection caused by fungi of the order Mucorales. Neutropenia and other factors affecting immunity are the most frequent predisposing conditions to mucormycosis. We describe a rare case of mucor necrotizing fasciitis due to dipyronone-induced agranulocytosis. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis is considered a rare but life-threatening adverse event with an approximate incidence ranging from 2.4 to 15.5 cases per million population and a mortality rate about 10%. Early diagnosis and treatment are of paramount importance. Currently, researches must continue to find antifungal alternatives and new combinations of existing drugs. To our knowledge, this is the first report of a perineal necrotizing fasciitis due to *Mucor*.

A 79-year-old man with hypertension, chronic renal failure, and coledithiasis presented for a left inguinal hernioplasty. Surgery and the postoperative period developed without incidences, and the patient was discharged from hospital. For pain control, dipyronone (500 mg/day) and paracetamol (1g/day) po were administered during hospital stay and after discharge.

After 6 days, he was admitted to the emergency department with intense proctalgia, and tachycardia (110 bpm), without other signs or symptoms. In the blood test, a severe neutropenia (10 neutrophils/ μ l, 300 leucocytes/ μ l) was found, in addition to a infectious markers rise (C Reactive Protein 216 mg/L, procalcitonin 13.23 ng/ml) and hyperlactacidaemia (lactate 4.6 mmol/l). Treatment with dipyronone was considered the only cause of severe neutropenia.

The patient subsequently suffered a multiple organ dysfunction that required vasopressor support with norepinephrine and invasive mechanical ventilation after orotracheal intubation. Transabdominal ultrasonography, computed tomography of the abdomen and a colonoscopy were performed, without significant findings. Empiric antibiotic therapy was

initiated with intravenous meropenem (3g/day), tigecycline (100 mg every 12 h) and clindamycin (600 mg/day). Filgastrim (48000 μ g/day subcutaneous) was also administered.

An aggressive surgical debridement was achieved after observing a perineal necrotizing fasciitis at surgical exploration. *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus agalactiae* were found in surgical cultures.

Due to a deteriorating clinical course, surgical debridement was repeated and finally an abdominoperineal amputation was accomplished with a perineal and abdominal Vacuum Assisted Closure (VAC) device implantation.

Notwithstanding, the multiple organ dysfunction did not improve, and the pathologic analysis revealed extensive inflammation and tissue infiltration with hyphae consistent with mucormycosis (figure 1 and 2). Immediate treatment with intravenous liposomal amphotericin B (5 mg/kg/day) was started, and maintained during 21 days.

In the end, the patient underwent a good clinical course, he was weaned from vasopressors and mechanical ventilation, and finally discharged to ward after 56 days of stay in the intensive care unit with normal leucocyte count.

Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis is considered a rare but life-threatening adverse event with an approximate incidence ranging from 2.4 to 15.5 cases per million population¹ and a mortality rate about 10%². Agranulocytosis classically results in a neutrophil count of under $0.5 \times 10^9/l$. Current drugs most commonly associated are antibiotics (betalactams, cotrimoxazole), antiplatelet agents (ticlopidine), antithyroid drugs, sulfasalazine, antipsychotics (clozapine), antiepileptic drugs (carbamazepine), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (dipyronone). Dipyronone administration is still nowadays a controversial issue, due to this life-threatening complication, but alternative analgesic and antipyretic drugs are not deprived of adverse events². The most common clinical findings are oropharyngeal infections, pneumonia, and gastritis. Up to two-thirds of hospitalized patients present septicemia, severe sepsis or even septic shock¹. Advanced age (>65 years), bacteremia, shock, renal failure, and a neutrophil count under $0.1 \times 10^9/l$ are markers of poor prognosis. Nevertheless, an ear-

Correspondence:

Emilio Maseda

Anesthesiology and Surgical Critical Care Dpt, Hospital La Paz

Paseo de la Castellana 261; 28046, Madrid, Spain;

Phone: +34917277000;

Fax: 34917291166

E-mail: emilio.maseda@gmail.com

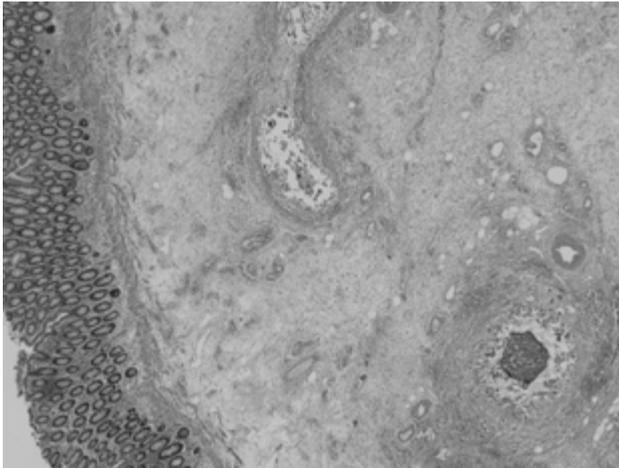


Figure 1 Medium-sized vessel in colon submucosa with wall destruction (HE, x10)
HE: Hematoxylin and Eosin staining

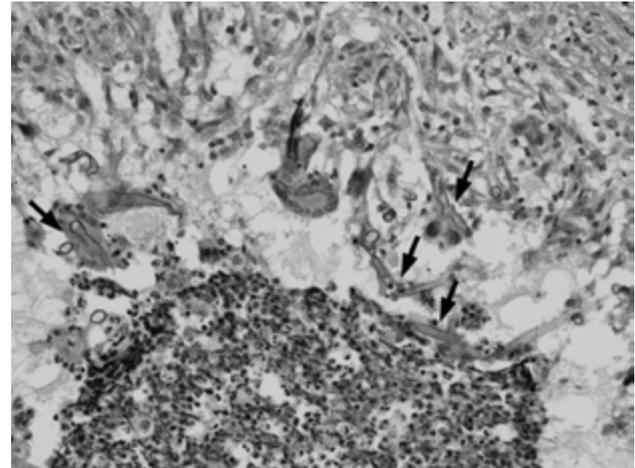


Figure 2 Tissue infiltration with non-septa hyphae in acute angle ramification, consistent with *Mucor* (Black arrows. HE, x40)
HE: Hematoxylin and Eosin staining

ly broad-spectrum antibacterial therapy and hematopoietic growth factor use could reduce the mortality rate up to 5%¹.

Neutropenia and other factors affecting immunity (poorly controlled diabetes mellitus, hematological malignancies with or without stem cell transplantation, prolonged use of corticosteroids, desferroxamine use, iron overload, major trauma, malnourishment, illicit intravenous drug use, neonatal prematurity) are the most frequent predisposing conditions to mucormycosis. In developed countries it is less common, and it is normally associated to diabetes or hematological malignancies after chemotherapy or stem cell transplantation. Notwithstanding, in developing countries it occurs in diabetic patients or after major trauma. The global rate is increasing, and it is the third most common cause of invasive mycosis, following candidiasis and aspergillosis³. Mortality rate is quite important, ranging from 25 to 85%⁴.

Mucormycosis is a rare life-threatening infection caused by fungi of the order Mucorales, previously referred as Zygomycetes. It is an angioinvasive disease provoked by filamentous fungi normally found in decaying organic matter. Inhalation of fungal spores or direct inoculation into disrupted skin or mucosa induce most infections. Nevertheless, immunocompromised people are mostly affected by this disorder⁵. Invasive mucormycosis is classified as rhinocerebral, pulmonary, cutaneous, gastrointestinal, disseminated and other rare forms. The most widespread reported sites are the sinuses (39%), lungs (24%), and skin (19%)⁶. Rhinocerebral presentation is the most common form, normally associated to diabetes mellitus. Necrotizing fasciitis is characterized by necrosis of skin, subcutaneous tissue and fascia, and is normally caused by a polymicrobial infection⁷.

The definitive diagnosis is histologic, and lipid-based amphotericin B is considered the primary medical therapy. This formulation enables better solubility into the central ner-

vous system, what makes it suitable for rhinocerebral forms. Moreover, the lethal dose is much higher than that of conventional amphotericin B, with less renal toxicity. In consequence, when large doses for long periods of time are required, lipid-base formulation is the drug of choice. Liposomal amphotericin B together with surgical debridement and caspofungin seems the best therapeutic choice in order to improve survival⁷. Several studies found that the combination of medical and surgical treatment decreases the mortality rate under 20%, in contrast with only medical treatment, whose survival is 57.2%⁸⁻⁹. Recently, new therapies are emerging, as posaconazol, but concluding studies are required¹⁰.

As conclusion, mucormycosis is a rare but life-threatening disease. Mortality rate is quite important, ranging from 25 to 85%. Necrotizing fasciitis due to zygomycosis is an uncommon and often fatal complication, with scarce reports in the literature, mostly in patients with underlying immunosuppressive conditions such as diabetes, immunosuppressants or corticosteroids. The definitive diagnosis for invasive mucormycosis is histologic, and lipid-based amphotericin B is considered the primary medical therapy. Recently, new treatments have been proposed, although research must continue to find antifungal alternatives and new combinations of existing drugs. We must emphasize the impact of an early diagnosis and treatment in morbimortality rate. To our knowledge, this is the first report of a perineal necrotizing fasciitis due to *Mucor*.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

No conflicting financial interests exist.

REFERENCES

1. Andrés E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis

- or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15(1):15-21.
2. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrene. *Sao Paulo Med J* 2005;123(5):247-9.
 3. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12):1743-51.
 4. Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 (Suppl 5):82-6.
 5. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of mucormycosis and entomophthoromycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (7th ed.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: In press Elsevier Churchill Livingstone. Chap 259.
 6. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl 1):S23-34.
 7. Stone DR, Gorbach SL. Necrotizing fasciitis. The changing spectrum. *Dermatol Clin* 1997;15:213-20.
 8. Harada AS, Lau W. Successful treatment and limb salvage of *Mucor* Necrotizing Fasciitis after kidney transplantation with posaconazole. *Hawaii Med J* 2007; 66 (3):68-71.
 9. Jain D, Kumar Y, Vasishta RK, Vasishta RK, Rajesh L, Pattari SK, Chakrabarti A. Zygomycotic necrotizing fasciitis in immunocompetent patients: a series of 18 cases. *Mod Pathol* 2006; 19(9):1221-6.
 10. Mondy KE, Haughey B, Custer PL, Wippold FJ 2nd, Ritchie DJ, Mundy LM. Rhinocerebral mucormycosis in the era of lipid-based amphotericin B: case report and literature review. *Pharmacotherapy* 2002; 4:519-26.



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

